

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 21 August 2000 (21.08.00)	
International application No. PCT/EP99/10355	Applicant's or agent's file reference 51615AWOM1XX
International filing date (day/month/year) 23 December 1999 (23.12.99)	Priority date (day/month/year) 23 December 1998 (23.12.98)
Applicant CLEVE, Arwed et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 08 June 2000 (08.06.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Zakaria EL KHODARY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International patent classification⁷: C07J 1/00, A61K
31/565, C07J 31/00, 41/00, 43/00, 33/00, 51/00 A1

(11) International publication number: WO 00/39148

(43) International publication date: July 6, 2000 (7/6/2000)

(21) International file number: PCT/EP99/10355

(22) International application date: December 23, 1999

(12/23/99)

(30) Priority data: 198 60 719.9 December 23, 1998 (12/23/98)
DE

(71) Applicant (for all designated countries except the U.S.):
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-
13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (only for the U.S.): CLEVE, Arwed
[DE/DE]; Konstanzer Str. 8, D-10707 Berlin (DE). SAUER,
Gerhard [DE/DE]; Königsbacher Zeile 41a, D-13465 Berlin
(DE). HUWE, Christoph [DE/DE]; Sandhauser Str. 111, D-13505
Berlin (DE). PARCZYK, Karsten [DE/DE]; Ahlener Weg 9, D-
12207 Berlin (DE). HOFFMANN, Jens [DE/DE]; Grossstückenfeld
27, D-16567 Mühlenbeck (DE). SCHNEIDER, Martin [DE/DE];
Schluchseestr. 6a, D-13469 Berlin (DE).

(74) Joint Representative: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT;
Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(81) Designated countries: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

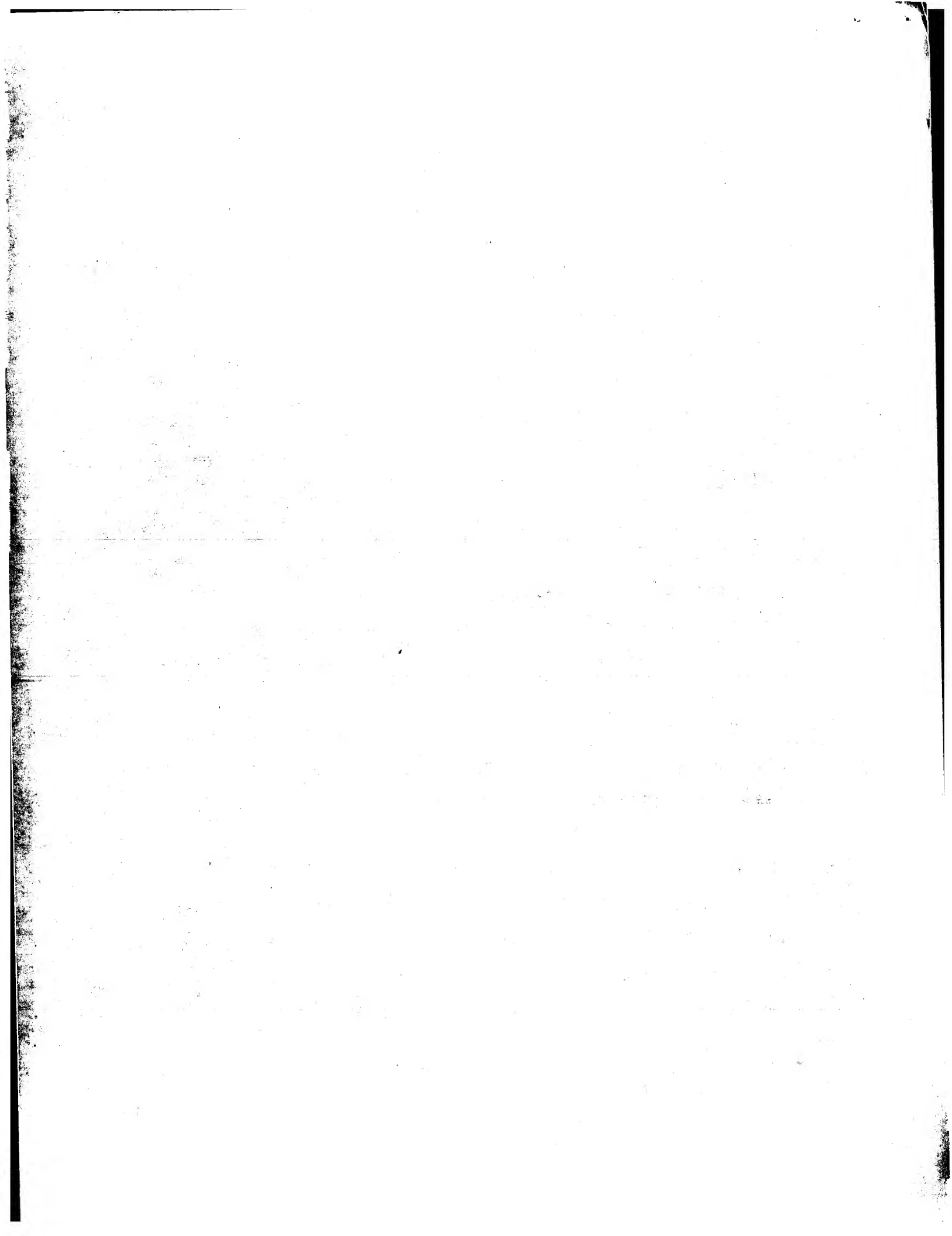
With international search report.

Before expiration of the time limit allowed for amendment of the claims. It will be republished if amendments are made.

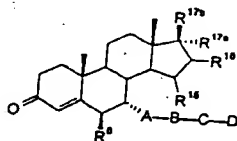
(54) Title: NEW 7-ALPHA, 17-ALPHA-BIS-ALKYLATED TESTOSTERONE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR LONG-TERM THERAPY OF ANDROGEN-DEPENDENT DISEASES

(57) Abstract

This invention relates to new 7α , 17α , 17β -substituted testosterone derivatives of general formula (I) and their use as pure antiandrogens for long-term therapy for androgen-dependent diseases, especially for long-term antiandrogen therapy for prostate cancer.



In general formula (I): A means an unbranched C_6-C_{13} alkylene group; B means an oxygen atom, a grouping $-S(O)_p$, whereby $p = 0, 1$ or 2 , an iminocarbonyl group $-C(O)N(Y)-$, an imino group $-N(Y)-$, a carbonylimino group $-N(Y)C(O)-$, a sulfonylimino group $-N(Y)S(O)_2-$, whereby Y is a hydrogen atom or a C_1-C_8 alkyl group, a sulfonyloxy group $-OS(O)_2-$, a dimethylsilyloxy group $-O-Si(CH_3)_2-$ or a carbonylsulfanyl group $-SC(O)-$ or a bond between A and C, or together with C forms a bond between A and D; C forms a bond between B and D, or together with B forms a bond between A and D, or an unbranched C_1-C_6 alkylene group, a phenylene group, a substituted phenylene group, a five-ring or six-ring heteroarylene group, a substituted five-ring or six-ring heteroarylene group or a five-ring or six-ring heteroarylene group that is condensed with a phenyl ring, and D means a hydrogen atom, a C_1-C_4 alkyl group, a vinyl group, a C_1-C_4 alkoxy group, a C_1-C_4 alkoxycarbonyl group, a bis(C_1-C_4 alkoxycarbonyl)methyl group, an acetyl(C_1-C_4 alkoxycarbonyl)methyl group, a cyano group, a carboxy group, an azide group, a hydroxy group, a halogen atom or a radical of formula $C_nF_mH_o$, whereby $n = 1, 2, 3$ or 4 , $m > 1$ and $m+o=2n+1$.



09/869000T 16

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 18 JAN 2001

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51615AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10355	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 23/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07J1/00		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 08/06/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 16.01.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Friebel, F  Tel. Nr. +49 89 2399 8552

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-47 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-13 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 10-12.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 10-12 - IA beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10355

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-13
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-9, 13
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

Punkt III:

Die Ansprüche 10-12 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Punkt V:

Gegenstand der Anmeldung sind antiandrogene Testosteronderivate, die durch folgende strukturelle Merkmale charakterisiert sind:

- ➔ Testosteron Grundgerüst
- ➔ ein längerkettiger Rest an C-7 (α -ständig), der relativ breit definiert ist und in seiner einfachsten Bedeutung für einen unsubstituierten C₆-C₁₃ Alkylrest steht aber auch recht exotische Reste, wie durch Sulfinio und/oder (Het)aryl unterbrochenes Alkyl umfasst, das ggf. endständig weitersubstituiert ist (siehe die Definition der Partialstruktur -A-B-C-D) sowie
- ➔ an C-17, ebenfalls in α -Stellung, eine C₁₋₄ Alkylgruppe, C₂₋₄ Alkynylgruppe oder ein Rest der Formel C_nF_mH_o.

Antiandrogene Testosterone dieses Typs, wenn auch nicht konkret offenbart, sind bereits im von der Anmelderin auf Seite 2 der Beschreibung genannten Dokument **WO 91/00732 (D1)** angesprochen; es wird insbesondere hingewiesen auf die generische Formel VI und die Angaben dazu auf Seite 19 Mitte bis Seite 20 oben, ferner auch auf den Anspruch 7. In Zusammenhang mit diesem Dokument macht die Anmelderin geltend, dass die konkret offenbarten Verbindungen entweder in 7 α -Position oder 17 α -Position einen längerkettigen Rest aufweisen, die gleichzeitige Substitution beider Positionen jedoch nicht offenbart ist.

Aus der Patent- wie auch wissenschaftlichen Literatur sind jedoch eine ganze Reihe wirksamen Antiandrogenen bekannt, die sich vom Testosteron ableiten und sowohl in 7 α - wie auch 17 α -Position substituiert sind. Hingewiesen sei auf das im Recherchenbericht genannte Dokument **WO 93/13122 (D2)** und die im Anspruch 2 aufgelisteten bevorzugten Verbindungen, wie z.B. das (E)-3-Hydroxyimino-7 α , 17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol auf Seite 41 oben oder auch das seit langem bekannte Spironolacton, wobei der Lactonring an C-17 in seiner geöffneten Form für einen 17 α -Carboxyethylrest steht.

Vor diesem Hintergrund muss das nunmehr beanspruchte Stoffkollektiv gemäss Formel (I) als naheliegend erscheinen; der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 13 genügt nicht dem Erfordernis von Art. 33(3) PCT.

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 10-12 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Punkt VII:

Bei Eintritt in die reg./nat. Phase sollte die Referenz D2 kurz in der Beschreibung abgehandelt werden (Regel 5.1(a)(ii) PCT).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

09/869000

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51615AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 10355	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1998
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.
☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

- ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**NEUE 7-ALPHA,17-ALPHA-BIS-ALKYLIERTE TESTOSTERONDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG
ZUR LANGZEITHTHERAPIE VON ANDROGEN-ABHÄNGIGEN ERKRANKUNGEN**

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr.

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
- ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- ☐ keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/10355

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J1/00 A61K31/565 C07J31/00 C07J41/00 C07J43/00
C07J33/00 C07J51/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 91 00732 A (ENDORECHERCHE INC) 24. Januar 1991 (1991-01-24) Seite 27; Beispiel 1; Tabelle 1 Seite 28, Absatz 2 -Seite 29, Absatz 2 ---	1-13
Y	SOLO ET AL: "7.alpha.-Alkyltestosterone derivatives: synthesis and activity as androgens and as aromatase inhibitors" STEROIDS,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, Bd. 40, Nr. 6, Dezember 1982 (1982-12), Seiten 603-614-614, XP002111323 ISSN: 0039-128X Seite 606, Absatz 2 --- -/--	1-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. April 2000

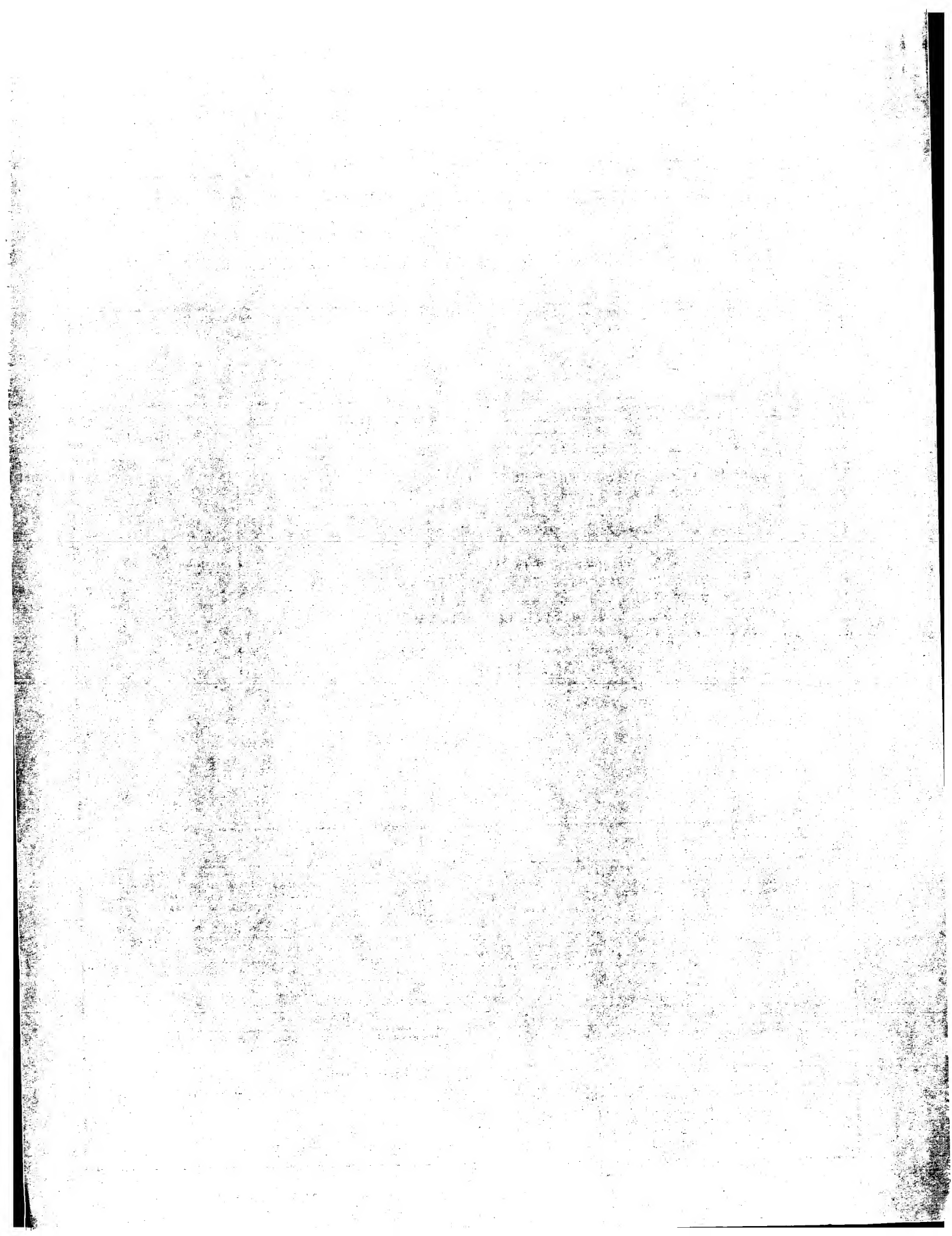
Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/04/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 11, 10. September 1984 (1984-09-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 86527, DE LARMINAT, MARIE ANNE ET AL: "Synthesis and evaluation of immobilized androgens for affinity chromatography in the purification of nuclear androgen receptor" XP002134935 Zusammenfassung & PROSTATE (N. Y.) (1984), 5(2), 123-40 , ----	1-13
Y	J. R. BROOKS ET AL: "Topical anti-androgenicity of a new 4-azasteroid in the hamster" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION., Bd. 56, Nr. 8, August 1991 (1991-08), Seiten 428-433, XP002134933 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X Seite 430; Tabelle 1 ----	1-13
Y	US 3 341 557 A (J. C. BABCOCK ET AL) 12. September 1967 (1967-09-12) Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 32; Beispiele 1,46,47 ----	1-13
Y	C. LUDERSCHMIDT ET AL: "Relative Binding Affinity at Mertribolone Androgenic Binding Sites of Various Antiandrogenic Agents" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH., Bd. 37, Nr. 10, Oktober 1987 (1987-10), Seiten 1262-1265, XP002134934 EDITIO CANTOR. AULENDORF., DE ISSN: 0004-4172 Seite 1264; Abbildung 1 ----	1-13
Y	WO 93 13122 A (SCHERING AG) 8. Juli 1993 (1993-07-08) Seite 5, Absatz 2; Beispiele 36,67 -----	1-13

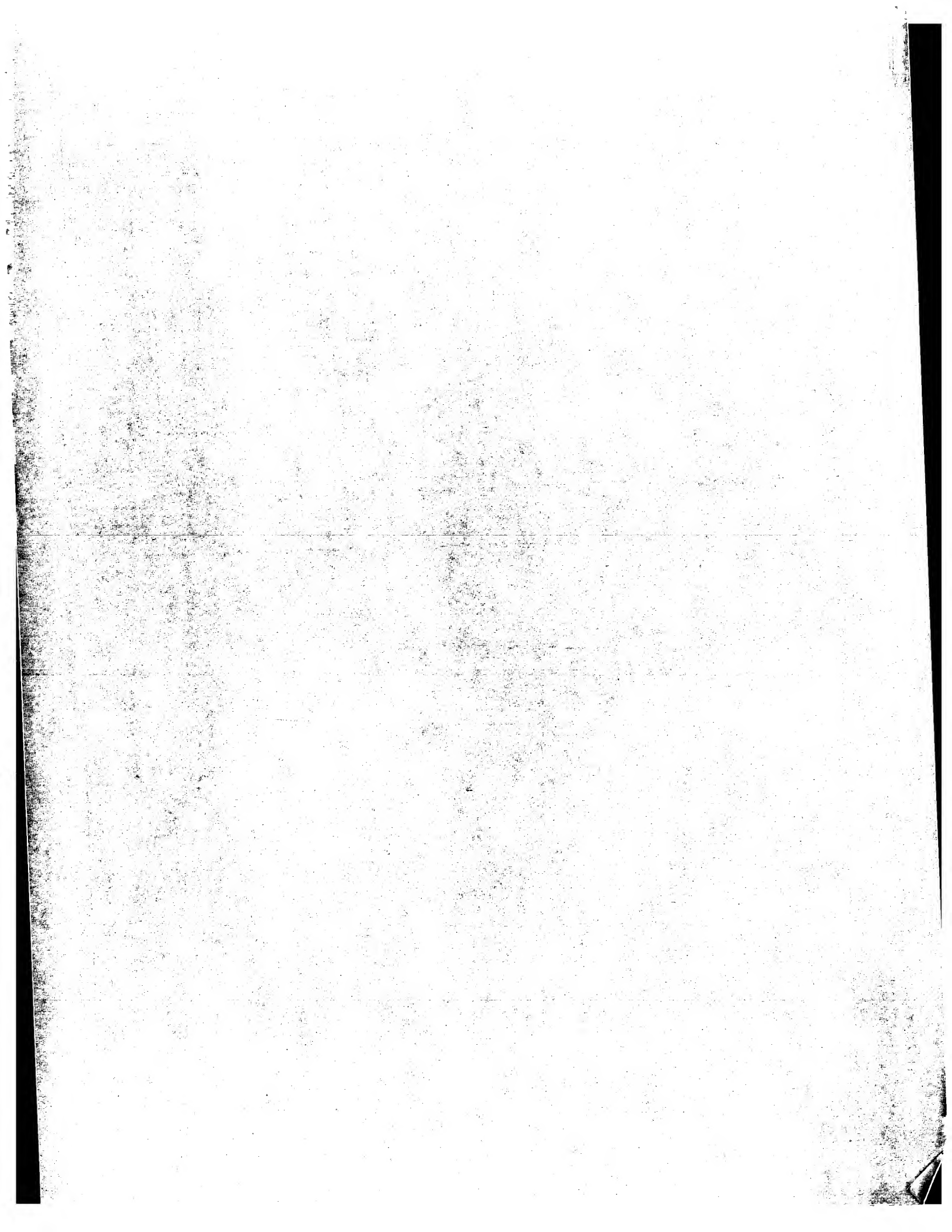
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/10355

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9100732	A	24-01-1991	AT 170753 T	15-09-1998
			AU 692411 B	04-06-1998
			AU 2559897 A	04-09-1997
			AU 5856090 A	06-02-1991
			AU 6748194 A	08-09-1994
			CA 2063378 A	08-01-1991
			DE 69032648 D	15-10-1998
			DE 69032648 T	08-04-1999
			EP 0485392 A	20-05-1992
			ES 2121570 T	01-12-1998
			GR 90100518 A, B	10-12-1991
			IL 94992 A	04-01-1998
			JP 2959839 B	06-10-1999
			JP 4506797 T	26-11-1992
			KR 181264 B	20-03-1999
			NZ 234415 A	26-05-1993
			ZA 9005311 A	26-02-1992
US 3341557	A	12-09-1967	NONE	
WO 9313122	A	08-07-1993	DE 4143142 A	24-06-1993
			DE 4217235 A	25-11-1993
			AU 3257993 A	28-07-1993



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

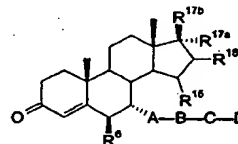
<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07J 1/00, A61K 31/565, C07J 31/00, 41/00, 43/00, 33/00, 51/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/39148</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 2000 (06.07.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/10355</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Dezember 1999 (23.12.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 60 719.9 23. Dezember 1998 (23.12.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CLEVE, Arwed [DE/DE]; Konstanzer Str. 8, D-10707 Berlin (DE). SAUER, Gerhard [DE/DE]; Königsbacher Zeile 41a, D-13465 Berlin (DE). HUWE, Christoph [DE/DE]; Sandhauser Str. 111, D-13505 Berlin (DE). PARCZYK, Karsten [DE/DE]; Ahlener Weg 9, D-12207 Berlin (DE). HOFFMANN, Jens [DE/DE]; Grossstückenfeld 27, D-16567 Mühlenbeck (DE). SCHNEIDER, Martin [DE/DE]; Schluchsestr. 6a, D-13469 Berlin (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht</p> <p>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>	

(54) Title: NEW 7-ALPHA, 17-ALPHA-BIS-ALKYLATED TESTOSTERONE DERIVATIVES AND THEIR USE IN LONG-TERM THERAPY OF ANDROGEN-DEPENDENT DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE 7-ALPHA, 17-ALPHA-BIS-ALKYLIERTE TESTOSTERONDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR LANGZEITHTHERAPIE VON ANDROGEN-ABHÄNGIGEN ERKRANKUNGEN

(57) Abstract

The invention relates to new 7 α , 17 α , 17 β -substituted testosterone derivatives of general formula (I) and their use as pure antiandrogens for the long-term therapy of androgen-dependent diseases, notably for the long-term antiandrogen therapy of prostate carcinoma. In the general formula (I) A is an unbranched C₆-C₁₃-alkylene group; B is an oxygen atom, -S(O)_p- group, in which p is 0, 1 or 2, an iminocarbonyl group -C(O)N(Y)-, an imino group -N(Y)-, a carbonylimino group -N(Y)C(O)-, a sulfonylimino group -NN(Y)S(O)₂-, where Y is a hydrogen atom or a C₁-C₈-alkyl group, a sulfonyloxy group -OS(O)₂-, a dimethylsilyloxy group -O-Si(CH₃)₂- or a carbonylsulfanyl group -SC(O)- or a bond between A and C or, together with C, a bond between A and D; C is a bond between B and D or, together with B, a bond between A and D or an unbranched C₁-C₆-alkylene group, a phenylene group, a substituted phenylene group, a five-membered ring or six-membered ring heteroarylene group, a substituted five-membered ring or six-membered ring heteroarylene group or a five-membered ring or six-membered ring heteroarylene group fused with a phenyl ring; and D is a hydrogen atom, a C₁-C₄-alkyl group, a vinyl group, a C₁-C₄-alkoxy group, a C₁-C₄-alkoxycarbonyl group, a bis(C₁-C₄-alkoxycarbonyl)methyl group, an acetyl(C₁-C₄-alkoxycarbonyl)methyl group, a cyan group, a carboxy group, an azide group, a hydroxy group, a halogen atom or a rest of the formula C_nF_mH_o, in which n is 1, 2, 3 or 4, m > 1 and m+o = 2n+1.



(I)

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 7α , 17α , 17β -substituierte Testosteronderivate der allgemeinen Formel (I) und ihre Verwendung als reine Antiandrogene zur Langzeittherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen, insbesondere zur Langzeit-Antiandrogentherapie des Prostatakarzinoms. In der allgemeinen Formel (I) bedeuten: A eine unverzweigte C_6 - C_{13} -Alkylengruppe, B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung $-S(O)_p$, wobei $p=0$, 1 oder 2 ist, eine Iminocarbonylgruppe $-C(O)N(Y)-$, eine Iminogruppe $-N(Y)-$, eine Carbonyliminogruppe $-N(Y)C(O)-$, eine Sulfonyliminogruppe $-N(Y)S(O)_2-$, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_8 -Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe $-OS(O)_2-$, eine Dimethylsilyloxygruppe $-O-Si(CH_3)_2-$ oder eine Carbonylsulfanylgruppe $-SC(O)-$ oder eine Bindung zwischen A und C oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D, C eine Bindung zwischen B und D, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D oder eine unverzweigte C_1 - C_6 -Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe und D ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine C_1 - C_4 -Alkoxygruppe, eine C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonylgruppe, eine Bis(C_1 - C_4 -alkoxy-carbonyl)methylgruppe, eine Acetyl(C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel $C_nF_mH_o$, wobei $n=1, 2, 3$ oder 4, $m>1$ und $m+o=2n+1$ ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/10355

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J1/00 A61K31/565 C07J31/00 C07J41/00 C07J43/00
C07J33/00 C07J51/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 91 00732 A (ENDORECHERCHE INC) 24. Januar 1991 (1991-01-24) Seite 27; Beispiel 1; Tabelle 1 Seite 28, Absatz 2 -Seite 29, Absatz 2	1-13
Y	SOLO ET AL: "7.alpha.-Alkyltestosterone derivatives: synthesis and activity as androgens and as aromatase inhibitors" STERIODS,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, Bd. 40, Nr. 6, Dezember 1982 (1982-12), Seiten 603-614-614, XP002111323 ISSN: 0039-128X Seite 606, Absatz 2	1-13
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. April 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/04/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 11, 10. September 1984 (1984-09-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 86527, DE LARMINAT, MARIE ANNE ET AL: "Synthesis and evaluation of immobilized androgens for affinity chromatography in the purification of nuclear androgen receptor" XP002134935 Zusammenfassung & PROSTATE (N. Y.) (1984), 5(2), 123-40 ,	1-13
Y	J. R. BROOKS ET AL: "Topical anti-androgenicity of a new 4-azasteroid in the hamster" STERIODS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION., Bd. 56, Nr. 8, August 1991 (1991-08), Seiten 428-433, XP002134933 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X Seite 430; Tabelle 1	1-13
Y	US 3 341 557 A (J. C. BABCOCK ET AL) 12. September 1967 (1967-09-12) Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 32; Beispiele 1,46,47	1-13
Y	C. LUDERSCHMIDT ET AL: "Relative Binding Affinity at Mertribolone Androgenic Binding Sites of Various Antiandrogenic Agents" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH., Bd. 37, Nr. 10, Oktober 1987 (1987-10), Seiten 1262-1265, XP002134934 EDITIO CANTOR. AULENDORF., DE ISSN: 0004-4172 Seite 1264; Abbildung 1	1-13
Y	WO 93 13122 A (SCHERING AG) 8. Juli 1993 (1993-07-08) Seite 5, Absatz 2; Beispiele 36,67	1-13

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/10355

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9100732 A	24-01-1991	AT 170753 T	15-09-1998
		AU 692411 B	04-06-1998
		AU 2559897 A	04-09-1997
		AU 5856090 A	06-02-1991
		AU 6748194 A	08-09-1994
		CA 2063378 A	08-01-1991
		DE 69032648 D	15-10-1998
		DE 69032648 T	08-04-1999
		EP 0485392 A	20-05-1992
		ES 2121570 T	01-12-1998
		GR 90100518 A, B	10-12-1991
		IL 94992 A	04-01-1998
		JP 2959839 B	06-10-1999
		JP 4506797 T	26-11-1992
		KR 181264 B	20-03-1999
		NZ 234415 A	26-05-1993
		ZA 9005311 A	26-02-1992
US 3341557 A	12-09-1967	KEINE	
WO 9313122 A	08-07-1993	DE 4143142 A	24-06-1993
		DE 4217235 A	25-11-1993
		AU 3257993 A	28-07-1993



10-10-10
10-10-10
10-10-10

10-10-10



NEUE 7-ALPHA, 17-ALPHA-BIS-ALKYLIERTE TESTOSTERONDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR LANGZEITTHERAPIE VON ANDROGEN-ABHÄNGIGEN ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 7α , 17α , 17β -substituierte Testosteronderivate der allgemeinen Formel I und ihre Verwendung als reine Antiandrogene zur Langzeittherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen, insbesondere zur Langzeit-Antiandrogentherapie des Prostatakarzinoms.

Die gegenwärtigen Therapien der Androgen-abhängigen Erkrankungen basieren auf der Reduzierung oder möglichst vollständigen Eliminierung Androgen-induzierter Effekte. Dies kann durch Blockierung der Domänen des Androgenrezeptors (AR) erfolgen, an die die Androgene als Liganden binden, oder durch Reduzierung der verfügbaren Menge an Androgenen selbst (ligand depletion). „Ligand depletion“ bedeutet bei der Prostatakarzinombehandlung eine Reduzierung des Serumtestosteron-Levels testiculären Ursprungs, die entweder mittels Orchidektomie (Hodenentfernung) oder durch Hormonbehandlung mit LHRH-Analoga oder Estrogenen in hohen Dosen erreicht werden soll. Diese Therapie der Hemmung der Androgensynthese und/oder Reduzierung der Androgenkonzentration ist allerdings nur begrenzt wirksam, da man inzwischen festgestellt hat, daß selbst bei totaler Abwesenheit eines Androgens nicht-blockierte Androgenrezeptoren biologisch aktiv sein können (ligandenunabhängige AR-Aktivierung).

Als Alternative oder als Ergänzung zur „ligand depletion“ wird die Antiandrogentherapie angewandt, die auf der antagonistischen Blockierung des Androgenrezeptors durch sogenannte „Antiandrogene“ (nicht-steroidale oder steroidale Verbindungen) beruht. Bekannte Antiandrogene, die zur Behandlung des Prostatakarzinoms bereits klinisch genutzt werden, sind CPA (Schering AG), Flutamid (Schering Plough), Casodex (Zeneca) und Anandron® (Roussel).

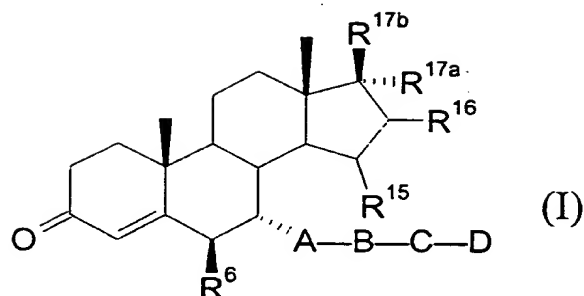
Obwohl 80% der Patienten zunächst auf die vorerwähnten Therapien ansprechen, kommt es bei fast allen diesen Patienten bereits nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 12-18 Monaten zu einem Rückfall. Es hat sich gezeigt, daß auch die AR-Blockade durch die gegenwärtig verfügbaren Antiandrogene ungenügend ist, da diese entweder eine zu geringe Wirkstärke aufweisen und/oder sogar den Androgenrezeptor aktivieren können, also wie Androgene wirken können (Partialagonismus).

Verbindungen, die als Inhibitoren der Androgensynthese und/oder als Blocker des Androgenrezeptors wirken können, werden auch in WO91/00732 beschrieben. Hierbei handelt es sich um substituierte Steroide, die mindestens eine lange Seitenkette in einer der Positionen 6α , 7α , 14α , 15α , 16α , 17α und 17β aufweisen. Als bevorzugte Verbindungen werden EM 101, ein in 17β -Position mit Hydroxy und in 7α -Position mit einem langkettigen Alkylamid substituiertes Testosteron, und EM 150, ein in 17β -Position mit Hydroxy und in 17α -Position mit einem langkettigen Iodalkin substituiertes Testosteron, beschrieben. Auch diese Verbindungen weisen die vorstehend geschilderten Nachteile auf.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß es gegenwärtig keine zufriedenstellende Therapie für Androgen-abhängige Erkrankungen, wie z. B. für das Prostatakarzinom, gibt, und insbesondere keine Langzeittherapie möglich ist. Die bekannten Antiandrogen-Verbindungen besitzen nicht die nötige Wirkstärke, um eine vollständige Blockierung der Androgenrezeptor-Aktivität zu gewährleisten bzw. wirken partiell agonistisch.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, potente antiandrogene Verbindungen bereitzustellen, die eine Langzeittherapie Androgen-abhängiger Erkrankungen ermöglichen. Insbesondere soll mit diesen Verbindungen das Prostatakarzinom wirksam behandelt werden können.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird durch neue 7α -, 17α -, 17β -substituierte Testosteronderivate der allgemeinen Formel I gelöst



in der

R^6 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C_1 - C_{10} -Alkoxygruppe, eine C_1 - C_{10} -Alkanoyloxygruppe oder ein Halogenatom darstellt,

R^{15} und R^{16} je ein Wasserstoffatom sind oder gemeinsam eine Bindung bilden,

R^{17a} eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe, eine C_2 - C_4 -Alkynylgruppe, oder einen Rest der Formel $C_nF_mH_o$ darstellt, wobei $n=1,2,3$ oder 4 , $m>1$ und $m+o=2n+1$ ist,

R^{17b} eine Hydroxygruppe, eine C_1 - C_{10} -Alkoxygruppe oder eine C_1 - C_{10} -Alkanoyloxygruppe ist,

A eine unverzweigte C_6 - C_{13} -Alkylengruppe ist,

B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung $-S(O)_p-$, wobei $p=0,1$ oder 2 ist, eine Iminocarbonylgruppe $-C(O)N(Y)-$, eine Iminogruppe $-N(Y)-$, eine Carbonyliminogruppe $-N(Y)C(O)-$, eine Sulfonyliminogruppe $-N(Y)S(O)_2-$, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_8 -Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe $-OS(O)_2-$, eine Dimethylsilyloxygruppe $-O-Si(CH_3)_2-$ oder eine Carbonylsulfanylgruppe $-SC(O)-$ darstellt oder eine Bindung zwischen A und C darstellt oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D bildet,

C eine Bindung zwischen B und D darstellt, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D bildet oder eine unverzweigte C_1 - C_6 -Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine

substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe ist

und

- D ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine C_1 - C_4 -Alkoxygruppe, eine C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonylgruppe, eine Bis(C_1 - C_4 -alkoxy-carbonyl)methylgruppe, eine Acetyl(C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel $C_nF_mH_o$ darstellt, wobei $n=1,2,3$ oder 4 , $m>1$ und $m+o=2n+1$ ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet R^{17a} in der allgemeinen Formel I die Methyl- oder Ethylgruppe oder die Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe. Der Rest R^{17b} stellt bevorzugt die Hydroxygruppe, eine C_1 - C_5 -Alkoxygruppe oder eine C_1 - C_3 -Alkanoylgruppe dar. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^{17b} die Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy- oder Acetyloxygruppe. Für den Rest R^6 ist ein Wasserstoffatom, die Hydroxygruppe oder ein Halogenatom bevorzugt. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet der Rest ABCD 9-Hydroxynonyl, 7-(Acetylsulfanyl)heptyl oder 7-(4-Cyanbutoxy)heptyl.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei den für die Gruppierung A genannten Alkylengruppen um die Heptan-1,7-diyl-, die Octan-1,8-diyl-, die Nonan-1,9-diyl-, die Decan-1,10-diyl-, die Undecan-1,11-diyl-, die Dodecan-1,12-diyl- und die Tridecan-1,13-diyl-Gruppe. Entsprechendes gilt für die als Gruppierung C definierten Alkylengruppen.

Die für die Substituenten Y und D erwähnten Alkylgruppen stehen sowohl für die unverzweigten Gruppen, also die Methyl-, die Ethyl-, die Propylgruppe und die entsprechenden höheren Homologen, soweit sie beansprucht sind, als auch für die verzweigten Vertreter der genannten Kohlenstoffatomanzahlen, z.B. die 1-Methylethyl-, die 1-Methylpropyl-, die 2-Methylpropyl-, die 1,1-Dimethylethyl-Gruppe und so weiter. Darüber hinaus sollen auch cyclische Substituenten unter Alkylgruppen verstanden werden, je nach genannter Kohlenstoffatomanzahl z.B. der Cyclopropyl-, der Cyclopropylmethyl-, der Cyclobutyl-, der Cyclopentyl-, der Methylcyclopentyl-, der Cyclopentylmethyl- und der Cyclohexyl-Rest.

Alkoxygruppen sind die um ein Sauerstoffatom verlängerten, von den vorstehend genannten Alkylgruppen abgeleiteten Reste, also z.B. der Methoxy-, der Ethoxy-, der Propoxy-, der 1-Methylethoxy-, der 1-Methylpropoxy-, der 2-Methylpropoxy- und der 1,1-Dimethylethoxy-Rest.

Unter Alkanoyloxygruppe werden im Sinne der vorliegenden Erfindung mit verzweigten und unverzweigten Carbonsäuren der genannten Kohlenstoffatomanzahlen veresterte Hydroxygruppen verstanden, also z.B. der Formyloxy-, der Acetyloxy-, der 1-Oxopropoxy-, der 1-Oxobutoxy-, der 2-Methyl-1-oxopropoxy-Rest.

Die für die Gruppierung C angegebenen Arylen- und Heteroarylengruppen sind an einer substituierbaren Stelle mit der Gruppierung B verknüpft und an einer anderen substituierbaren Stelle mit einem Rest D substituiert. Bevorzugte Heteroaromaten sind Pyrrol, Thiophen, Imidazol, Thiazol, Oxazol, Triazol, Thiadiazol, Indol, Benzoxazol, Benzothiazol, Pyridin, Pyrimidin. Daneben können die Arylen- oder Heteroarylengruppen mit einer Methylgruppe oder einem Halogenatom substituiert sein.

Sofern in einem der Reste ein Halogenatom als Substituent erwähnt ist, kommt hierfür ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome in Frage. Chlor und Fluor sind bevorzugt.

Ganz besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung sind die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I:

1. 7α -(9-Chlornonyl)- 17α -methyl-3-oxoandrost-4-en- 17β -yl-acetat
2. 7α -(9-Chlornonyl)- 17β -hydroxy- 17α -methylandrost-4-en-3-on
3. 17β -Hydroxy- 7α -(9-iodnonyl)- 17α -methylandrost-4-en-3-on
4. 17β -Hydroxy- 7α -(9-hydroxynonyl)- 17α -methylandrost-4-en-3-on
5. 7α -(10-Chlordecyl)- 17β -hydroxy- 17α -methylandrost-4-en-3-on
6. 17β -Hydroxy- 7α -(11-hydroxyundecyl)- 17α -methylandrost-4-en-3-on
7. 7α -(11-Bromundecyl)- 17β -hydroxy- 17α -methylandrost-4-en-3-on
8. 17β -Hydroxy- 17α -methyl- 7α -[7-(phenylsulfanyl)heptyl]androst-4-en-3-on

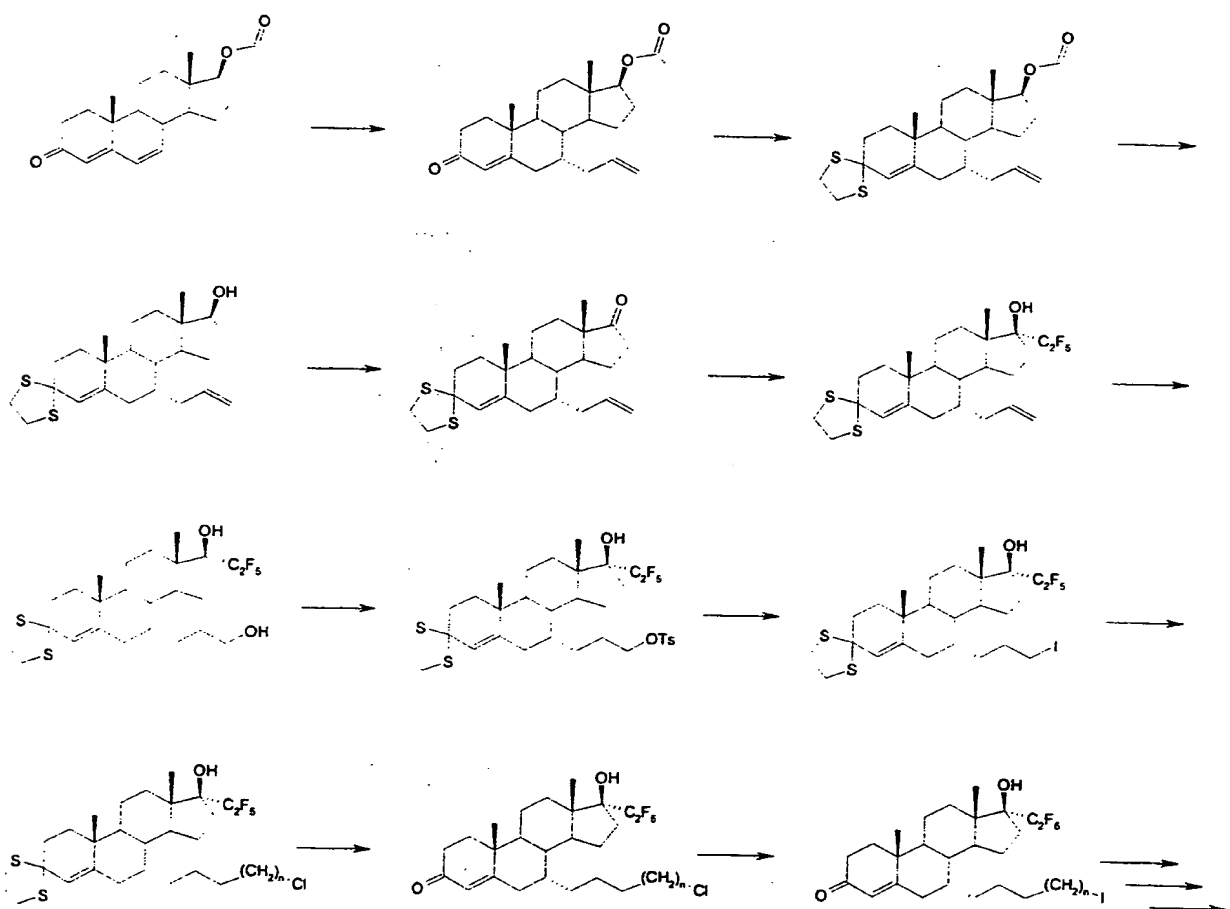
9. 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl]androst-4-en-3-on
10. 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-(phenylsulfanyl)nonyl]androst-4-en-3-on
11. 7 α -[9-[(5-Chloropentyl)sulfanyl]nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on
12. 17 β -Hydroxy-7 α -[9-[(5-hydroxypentyl)sulfanyl]nonyl]-17 α -methylandrost-4-en-3-on
13. 7 α -(9-Azidononyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on
14. 7 α -[7-(Acetylsulfanyl)heptyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on
15. 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]heptyl]androst-4-en-3-on
16. N-[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)heptyl]pentanamid
17. 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -octannitril
18. 5-[[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)heptyl]oxy]pentannitril
19. 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]androst-4-en-3-on
20. N-[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]methansulfonamid
21. 7 α -(9-Chlornonyl)-6 β -hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt analog den in der Sterin- und Steroidliteratur umfassend beschriebenen Synthesewegen. Folgende Bücher bilden die Grundlage der Steroidsynthese: L.F. Fieser & M. Fieser: Steroids: Reinhold Publishing Corporation, NY 1959; Rood's Chemistry of Carbon Compounds (editor: S. Coffrey): Elsevier Publishing Company, 1971; und besonders das "Dictionary of Steroids" (editors: R.A. Hill; D.N. Kirk; H.L.J. Makin and G.M. Murphy): Chapman & Hall. Letzteres beinhaltet eine ausführliche Referenzliste der Originalpublikationen bis 1990.

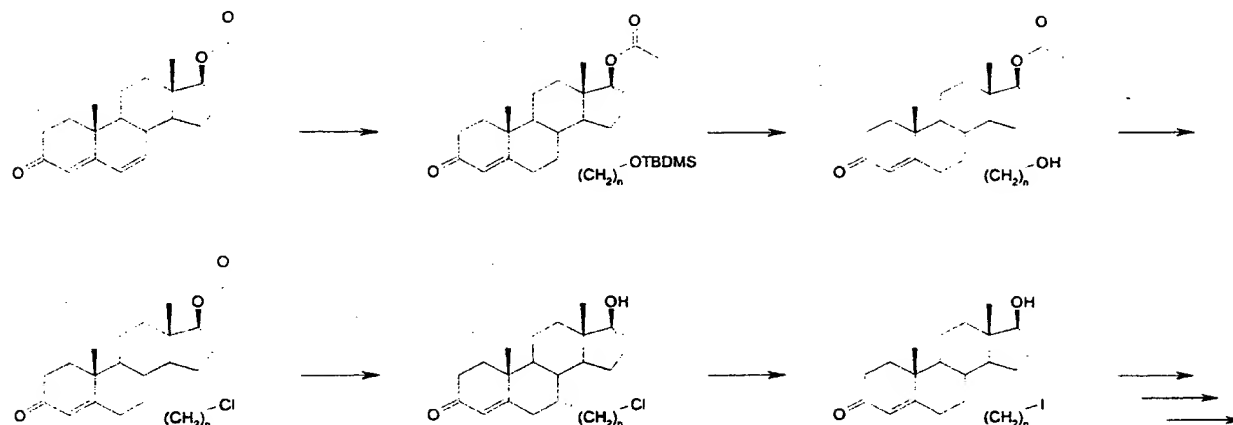
Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können nach den folgenden allgemeinen Syntheschemata und analog den in den Beispielen angegebenen Herstellungswegen dargestellt werden. Als Ausgangsverbindung wird vorzugsweise das 3-Oxoandrost-4,6-dien-

17 β -yl-acetat eingesetzt, dessen Herstellung von Bowers et al. in J. Amer. Chem. Soc. 81, 5991 (1959) beschrieben ist.

Für den Fall der Herstellung von Verbindungen mit einem Perfluoralkylrest in 17 α -Position erfolgt die Ketteneinführung in 7 α -Position nach Sakurai (vgl. K. Nickisch, H. Laurent, Tetrahedron Lett. 29, 1533-1536 (1988)) mit anschließender Einführung einer Carbonylschutzgruppe in Position 3 und nachfolgender Einführung des Perfluoralkylrestes in Position 17 α gemäß folgendem Schema (vgl. auch Beispiele 1 - 43):



Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die in 17 α -Position eine Alkyl- oder Alkynylgruppe aufweisen, kann die Ketteneinführung in 7 α -Position in an sich bekannter Art und Weise mit Grignard's Reagenz gemäß nachfolgendem Schema erfolgen:



Die weitere Derivatisierung des in 7 α -Position erhaltenen Alkyleniodidrestes geschieht nach üblichen organischen Synthesemethoden und kann analog den vorliegenden Beispielen vorgenommen werden.

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als reine Antiandrogene wirken und somit die Androgenrezeptor-Aktivität vollständig blockieren. Die Verbindungen hemmen das androgenstimulierte Wachstum der humanen Prostatakarzinomzelllinie LNCaP komplett. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit zur Langzeit-Antiandrogentherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen wie beispielsweise des Prostatakarzinoms, von Acne vulgaris, Hirsutismus, Frühpubertät, Sexualdeviationen, androgener Alopezie, gutartiger prostaticer Hyperplasie oder Seborrhöe geeignet.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und der als bevorzugt genannten Verbindungen zur Langzeit-Antiandrogentherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen, insbesondere des Prostatakarzinoms.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden als pharmazeutische Zusammensetzungen verabreicht, die eine therapeutisch wirksame Menge einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten sowie ggf. galenische Hilfs- und/oder Trägerstoffe, die eine orale oder parenterale Applikation des Mittels erlauben. Die Präparate werden in Dosen von 1 - 2000 mg, bevorzugt 5 - 1000 mg, pro Applikation verabreicht. Gegenstand der Erfindung sind

deshalb auch pharmazeutische Mittel, die mindestens ein Testosteronderivat der allgemeinen Formel I beinhalten.

Nachfolgend soll die Erfindung an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden:

Beispiel 17 α -(8-Chlorooctyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on**1a) 3-Oxo-7 α -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 β -yl-acetat**

Zu einer Lösung von 23,11 g 3-Oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl-acetat, dessen Herstellung in Bowers et al., *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 5991 (1959) beschrieben ist, in 1200 ml Dichlormethan werden bei -78°C unter Stickstoffatmosphäre langsam 38,6 ml Titan-tetrachlorid getropft. Nach zehn Minuten Rühren werden bei der gleichen Temperatur 67 ml Trimethyl(prop-2-enyl)silan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei -78°C gerührt und bei dieser Temperatur vorsichtig mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 14,8 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5,72 s (1H, H-4); 5,64 m (1H, allyl); 5,02 dbr (J =10 Hz, 1H, allyl); 4,99 dbr (J =17 Hz, 1H, allyl); 4,61 ddbr (J =9 Hz + 8 Hz, 1H, H-17); 2,05 s (3H, acetat); 1,20 s (3H, H-19); 0,85 s (3H, H-18).

1b) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 β -yl-acetat

4,61 g der unter 1a) hergestellten Verbindung wird in 50 ml Eisessig unter Stickstoffatmosphäre gelöst und mit 1,04 ml Ethan-1,2-dithiol sowie mit 1,18 g 4-Methylbenzolsulfonsäuremonohydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 900 ml 2 molare wässrige Natronlauge gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 4,99 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5,67 ddt (J =17 Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,45 s (1H, H-4); 5,05 dbr (J =17 Hz, 1H, allyl); 5,01 dbr (J =10 Hz, 1H, allyl); 4,58 ddbr (J =10 Hz + 8 Hz, 1H, H-17); 3,43-3,28 m (3H, dithiolan); 3,28-3,15 m (1H, dithiolan); 2,05 s (3H, acetat); 1,04 s (3H, H-19); 0,81 s (3H, H-18).

1c) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 β -ol

4,98 g der unter 1b) beschriebenen Verbindung werden mit 1,69 g Kaliumcarbonat in 111 ml Methanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 4,48 g 1c), das als Rohprodukt in die Folgestufe eingesetzt wird.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,67 ddt (J =17 Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,44 s (1H, H-4); 5,03 dbr (J =17 Hz, 1H, allyl); 5,01 dbr (J =10 Hz, 1H, allyl); 3,64 m (1H, H-17); 3,45-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,15 m (1H, dithiolan); 1,05 s (3H, H-19); 0,77 s (3H, H-18).

1d) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(prop-2-enyl)androst-4-en-17-on

4,47 g der unter 1c) hergestellten Verbindung werden in 110 ml Toluol gelöst und mit 5,11 ml Cyclohexanon sowie mit 1,01 g Aluminiumtriisopropylat fünf Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Ethylacetat verdünnt, über Celite® filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 4,45 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,69 ddt (J =17 Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,48 s (1H, H-4); 5,06 dbr (J =17 Hz, 1H, allyl); 5,04 dbr (J =10 Hz, 1H, allyl); 3,45-3,30 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,46 dd (J =18 Hz + 9 Hz, 1H, H-16); 1,06 s (3H, H-19); 0,89 s (3H, H-18).

1e) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 β -ol

22 g 1,1,1,2,2-Pentafluor-2-iodethan werden in 100 ml Toluol bei Raumtemperatur unter Stickstoff einkondensiert und bei -78°C mit einer Lösung von 4,44 g der unter 1d) hergestellten Verbindung in 50 ml Toluol versetzt. Nach zehn Minuten werden bei der gleichen Temperatur 51 ml einer 1,5 molaren Lösung von Methyllithium-Lithiumbromid-Komplex in Diethylether so langsam zugetropft, daß die Innentemperatur -65°C nicht übersteigt. Das Reaktionsgemisch wird nacheinander jeweils eine Stunde bei -78°C und bei 0°C gerührt, dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische

Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 5,67 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,66 ddt (*J* = 17 Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,45 s (1H, H-4); 5,05 dbr (*J* = 17 Hz, 1H, allyl); 5,02 dbr (*J* = 10 Hz, 1H, allyl); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18).

1f) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7α-(3-hydroxypropyl)-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17β-ol

Zu einer Lösung von 5,65 g der unter 1e) hergestellten Verbindung in 110 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre 1,1 ml einer 10 molaren Lösung von Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Tetrahydrofuran getropft. Nach 90 Minuten werden bei 0°C 22 ml 2 molare wäßrige Natronlauge und 11 ml 30%ige wäßrige Wasserstoffperoxidlösung langsam zutropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0°C gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 2,34 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,48 s (1H, H-4); 3,64 m (2H, CH₂OH); 3,43-3,28 m (3H, dithiolan); 3,28-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18).

1g) 3-[3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-17β-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7α-yl]propyl-(4-methylbenzolsulfonat)

2,3 g der unter 1f) hergestellten Verbindung werden mit 3,26 g 4-Methylbenzolsulfonylchlorid und 6 ml Triethylazan in 85 ml Dichlormethan vier Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 1,8 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,81 d (J=9 Hz, 2H, aryl); 7,37 d (J=9 Hz, 2H, aryl); 5,40 s (1H, H-4); 4,06 m (2H, CH₂OTs); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,46 s (3H, tolyl); 2,36 m (1H, H-12); 1,02 s (3H, H-19); 0,94 s (3H, H-18).

1h) 3,3-[1,2-Ethandiylobis(thio)]-7α-(3-iodopropyl)-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17β-ol

1,75 g der unter 1g) hergestellten Verbindung werden mit 490 mg Natriumiodid in 25 ml Aceton über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat liefert 1,36 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,48 s (1H, H-4); 3,44-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,15 m (1H, dithiolan); 3,18 t (J=7 Hz, 2H, CH₂I); 2,40 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18).

1i) 7α-(8-Chlorooctyl)-3,3-[1,2-ethandiylobis(thio)]-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17β-ol

Aus 214 mg Magnesiumspänen in 2,2 ml Tetrahydrofuran wird durch Zutropfen einer Lösung von 1,16 ml 1-Brom-5-chlorpentan in 6,6 ml Tetrahydrofuran bei einer Innentemperatur unterhalb von 35°C und dreißigminütigem Nachrühren eine Lösung der Grignard-Verbindung 5-Chlorpentylmagnesiumbromid hergestellt. In einem anderen Kolben wird aus 7,5 mg Lithiumchlorid und 11,8 mg wasserfreiem Kupfer(II)chlorid in 0,88 ml Tetrahydrofuran durch fünfzehnminütiges Rühren bei Raumtemperatur eine braune Lösung von Dilithiumtetrachlorocuprat hergestellt. Hierzu werden 575 mg der unter 1h) hergestellten Verbindung, gelöst in 2 ml Tetrahydrofuran, getropft. Bei -10°C wird innerhalb von einer Stunde die Grignard-Lösung zu der Steroid-Lösung getropft. Während der einstündigen Nachrührzeit kommt das Reaktionsgemisch auf 0°C. Es wird dann in gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 342 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,46 s (1H, H-4); 3,54 t (J=7 Hz, 2H, CH₂Cl); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,14 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18).

1j) 7α -(8-Chlorooctyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on

330 mg der unter 1i) hergestellten Verbindung werden in 16 ml Eisessig gelöst, mit 2,43 g Glyoxylsäure versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2 ml 4 molarer wässriger Salzsäure hinzugefügt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 500 ml 2 molare wässrige Natronlauge getropft und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat liefert 172 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5,73 s (1H, H-4); 3,54 t (J =7 Hz, 2H, CH_2Cl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

Beispiel 2

17β -Hydroxy- 7α -(8-iodooctyl)- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on

161 mg der unter 1j) hergestellten Verbindung werden mit 87 mg Natriumiodid in 3 ml 2-Butanon über Nacht auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 182 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5,72 s (1H, H-4); 3,19 t (J =7 Hz, 2H, CH_2I); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

Beispiel 3

17β -Hydroxy-3-oxo- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en- 7α -nonannitril

30 mg der unter 2) hergestellten Verbindung werden mit 9 mg Kaliumcyanid in 1 ml *N,N*-Dimethylformamid 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter

wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 20 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 5,72 s (1H, H-4); 2,34 t (J=7 Hz, 2H, CH₂CN); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

Beispiel 4

17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7α-[8-(phenylsulfanyl)octyl]androst-4-en-3-on

80 mg der unter 2) hergestellten Verbindung werden mit 22 mg Natriumphenylthiolat in 1,5 ml Ethanol 16 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 66 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 7,36-7,24 m (4H, aryl); 7,17 ddbr (J=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,92 t (J=7 Hz, 2H, CH₂S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

Beispiel 5

17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7α-[8-(phenylsulfinyl)octyl]androst-4-en-3-on

36 mg der unter 4) hergestellten Verbindung werden in 0,34 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit einer Lösung von 55 mg Natriumperodat in 86 µl Wasser und 0,34 ml Methanol versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 20 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 7,61 dbr (*J*=8 Hz, 2H, aryl); 7,57-7,45 m (3H, aryl); 5,72 s (1H, H-4); 2,79 t (*J*=7 Hz, 2H, CH₂SO); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

Beispiel 6

7α-[8-[(2-Chlorphenyl)sulfanyl]octyl]-17β-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on

Zu einer Suspension von 2,1 mg 60%igem Natriumhydrid als Dispersion in Mineralöl in 1 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 5,9 µl 2-Chlorbenzothiol gegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur werden 30 mg der unter 2) hergestellten Verbindung, gelöst in 1 ml *N,N*-Dimethylformamid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 17 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 7,36 dbr (*J*=8 Hz, 1H, aryl); 7,26 dbr (*J*=8 Hz, 1H, aryl); 7,22 ddbr (*J*=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,09 ddbr (*J*=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,93 t (*J*=7 Hz, 2H, CH₂S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	¹ H-NMR δ
7	17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7α-[8-[(pyridin-2-yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on Pyridin-2-thiol (2 6)	Schaum	41	8,42 dbr (<i>J</i> =5 Hz, 1H, pyridinyl); 7,47 ddd (<i>J</i> =8 Hz + 8 Hz + 2 Hz, 1H, pyridinyl); 7,17 dbr (<i>J</i> =8 Hz, 1H, pyridinyl); 6,96 ddbr (<i>J</i> =8 Hz + 5 Hz, 1H, pyridinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,15 t

				($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,20 s (3H, H-19); 0,99 s (3H, H-18)
8	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-penta- fluorethyl)-7 α -[8-[(pyrimidin-2- yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on Pyrimidin-2-thiol (2 6)	Öl	31	8,50 d ($J=5$ Hz, 2H, py- rimidinyl); 6,95 t ($J=5$ Hz, 1H, pyrimidinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,14 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
9	7 α -[8-[(Benzothiazol-2-yl)sulfanyl]- octyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2- pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Benzothiazol-2-thiol (2 6)	Öl	53	7,87 dbr ($J=8$ Hz, 1H, aryl); 7,76 dbr ($J=8$ Hz, 1H, aryl); 7,41 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,29 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 3,34 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
10	7 α -[8-[(6-Ethoxybenzothiazol-2- yl)sulfanyl]octyl]-17 β -hydroxy-17 α - (1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4- en-3-on 6-Ethoxybenzothiazol-2-thiol (2 6)	Schaum	37	7,74 d ($J=9$ Hz, 1H, aryl); 7,22 d ($J=2$ Hz, 1H, aryl); 7,01 dd ($J=9$ Hz + 2 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 4,08 q ($J=7$ Hz, 2H, OEt); 3,31 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,44 t ($J=7$ Hz, 3H, OEt); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H- 18)

11	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[8-[(thiazol-2-yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on Thiazol-2-thiol (2 6)	Öl	51	7,66 d ($J=3$ Hz, 1H, thiazolyl); 7,20 d ($J=3$ Hz, 1H, thiazolyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,20 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
12	17 β -Hydroxy-7 α -[8-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]octyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 1-Methyl-1H-imidazol-2-thiol (2 6)	Öl	57	7,05 d ($J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 6,92 d ($J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,62 s (3H, Me); 3,03 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
13	17 β -Hydroxy-7 α -[8-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]octyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (2 6)	Öl	60	5,72 s (1H, H-4); 2,72 s (3H, thiadiazolyl); 3,28 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
14	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[8-[(thien-2-yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on Thiophen-2-thiol (2 6)	Öl	20	7,32 dd ($J=5$ Hz + 1 Hz, 1H, thienyl); 7,10 dd ($J=4$ Hz + 1 Hz, 1H, thienyl); 6,97 dd ($J=5$ Hz + 4 Hz, 1H, thienyl); 5,72 s (1H, H-4); 2,79 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-

				18)
15	2,2,3,3,4,4,4-Heptafluor- <i>N</i> -[8-[17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 α -yl]octyl]butanamid 2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutanamid (2 6)	Öl	62	6,71 sbr (1H, NH); 5,72 s (1H, H-4); 3,38 m (2H, CH ₂ N); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
16	17 β -Hydroxy-7 α -[8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]octyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Natrium-4-methylbenzolsulfinat (2 4)	Öl	64	7,79 dbr (<i>J</i> =8 Hz, 2H, aryl); 7,36 dbr (<i>J</i> =8 Hz, 2H, aryl); 5,71 s (1H, H-4); 3,06 m (2H, CH ₂ SO ₂); 2,45 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
17	17 β -Hydroxy-7 α -[8-[(3-methylphenyl)sulfonyl]octyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Natrium-3-methylbenzolsulfinat, Herstellung siehe B. Lindberg, <i>Acta Chem. Scand.</i> 17, 377-382 (1963) (2 4)	Öl	22	7,62 sbr (1H, aryl); 7,61 m (1H, aryl); 7,46 m (2H, aryl); 5,72 s (1H, H-4); 3,06 m (2H, CH ₂ SO ₂); 2,46 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
18a	7 α -(10-Bromdecyl)-3,3-[1,2-ethandiylobis(thio)]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 β -ol 7-Bromheptylmagnesiumbromid (1h 1i)	Öl	87	5,46 s (1H, H-4); 3,45-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,15 m (1H, dithiolan); 3,46 t (<i>J</i> =7 Hz, 2H, CH ₂ Br); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-

				18)
18b	7 α -(10-Bromdecyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Glyoxylsäure/Eisessig (18a 1j)	Öl	22	5,73 s (1H, H-4); 3,41 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ Br); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
19	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[10-(phenylsulfonyl)decyl]androst-4-en-3-on Natriumphenylthiolat (18b 4)	Öl	76	7,31 dbr ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,27 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 2H, aryl); 7,16 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,91 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 0,99 s (3H, H-18)
20	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[10-(phenylsulfonyl)decyl]androst-4-en-3-on Natriumperiodat (19 5)	Öl	22	7,61 dbr ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,57-7,48 m (3H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,78 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ SO); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
21a	3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(8-iodoctyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 β -ol Natriumiodid (1i 2)	Öl	83	5,46 s (1H, H-4); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,14 m (1H, dithiolan); 3,18 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ I); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18)

21b	7 α -(13-Clortridecyl)-3,3-[1,2-ethandiy-bis(thio)]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 β -ol 5-Chlorpentylmagnesiumbromid (21a 1i)	Öl	43	5,46 s (1H, H-4); 3,54 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ Cl); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,14 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18)
21c	7 α -(13-Clortridecyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Glyoxylsäure/Eisessig (21b 1j)	Öl	72	5,73 s (1H, H-4); 3,54 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ Cl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
22	17 β -Hydroxy-7 α -(13-iodtridecyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Natriumiodid (21c 2)	Öl	86	5,72 s (1H, H-4); 3,19 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ I); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
23	17 β -Hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 α -tetradecannitril Kaliumcyanid (22 3)	Öl	82	5,73 s (1H, H-4); 2,34 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ CN); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
24	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[13-(phenylsulfonyl)tridecyl]androst-4-en-3-on Natriumphenylthiolat	Öl	87	7,36-7,22 m (4H, aryl); 7,15 ddb ($J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,91 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s

	(22 4)			(3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
25	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[13-[(3-methylphenyl)sulfanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on 3-Methylbenzothiol (22 6)	Öl	47	7,18 ddb (J=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,14 sbr (1H, aryl); 7,12 dbr (J=8 Hz, 1H, aryl); 6,98 dbr (J=8 Hz, 1H, aryl); 5,74 s (1H, H-4); 2,91 t (J=7 Hz, 2H, CH ₂ S); 2,32 s (1H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
26	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[13-[(pyridin-2-yl)sulfanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on Pyridin-2-thiol (22 6)	Öl	44	8,42 dbr (J=5 Hz, 1H, pyridinyl); 7,47 ddd (J=8 Hz + 8 Hz + 2 Hz, 1H, pyridinyl); 7,17 dbr (J=8 Hz, 1H, pyridinyl); 6,97 ddb (J=8 Hz + 5 Hz, 1H, pyridinyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,15 t (J=7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 0,99 s (3H, H-18)
27	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[13-[(pyrimidin-2-yl)sulfanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on Pyrimidin-2-thiol (22 6)	Öl	31	8,50 d (J=5 Hz, 2H, pyrimidinyl); 6,94 t (J=5 Hz, 1H, pyrimidinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,13 t (J=7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)

28	17 β -Hydroxy-7 α -[13-[(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)sulfanyl]tridecyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 1-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-thiol (22 6)	Öl	27	7,06 sbr (1H, imidazolidinyl); 6,92 sbr (1H, imidazolidinyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,62 s (3H, NCH ₃); 3,04 t (<i>J</i> =7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
29	7 α -[13-[(Benzothiazol-2-yl)sulfanyl]tridecyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Benzothiazol-2-thiol (22 6)	Öl	35	7,87 dbr (<i>J</i> =8 Hz, 1H, aryl); 7,76 dbr (<i>J</i> =8 Hz, 1H, aryl); 7,41 ddbr (<i>J</i> =8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,31 ddbr (<i>J</i> =8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,75 s (1H, H-4); 3,34 t (<i>J</i> =7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
30	7 α -[13-[(6-Ethoxybenzothiazol-2-yl)sulfanyl]tridecyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 6-Ethoxybenzothiazol-2-thiol (22 6)	amorph	70	7,74 d (<i>J</i> =9 Hz, 1H, aryl); 7,22 d (<i>J</i> =2 Hz, 1H, aryl); 7,01 dd (<i>J</i> =9 Hz + 2 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 4,07 q (<i>J</i> =7 Hz, 2H, OEt); 3,30 t (<i>J</i> =7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,44 t (<i>J</i> =7 Hz, 3H, OEt); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
31	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[13-[(thiazol-2-yl)sul-	Öl	85	7,66 d (<i>J</i> =3 Hz, 1H, thiazolyl); 7,20 d (<i>J</i> =3

	fanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on Thiazol-2-thiol (22 6)			Hz, 1H, thiazolyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,20 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
32	17 β -Hydroxy-7 α -[13-[(4-methylphenyl)sulfonyl]tridecyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Natrium-4-methylbenzolsulfinat (22 4)	Schaum	51	7,78 dbr ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,37 dbr ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 3,06 m (2H, CH ₂ SO ₂); 2,46 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
33a	3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(hex-5-enyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 β -ol Prop-2-enylmagnesiumbromid (1h 1i)	Schaum	81	5,82 ddt ($J=17$ Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, vinyl); 5,46 s (1H, H-4); 5,02 dbr ($J=17$ Hz, 1H, vinyl); 4,94 dbr ($J=10$ Hz, 1H, vinyl); 3,45-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18)
33b	3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(3-hydroxyhexyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 β -ol Boran-Dimethylsulfid-Komplex (33 a 1f)	Schaum	69	5,45 s (1H, H-4); 3,64 tbr ($J=6$ Hz, 2H, CH ₂ OH); 3,44-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18)

33c	6-[17 β -Hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 α -yl]hexyl-acetat Glyoxylsäure/Eisessig (33 b 1j)	amorph	66	5,73 s (1H, H-4); 4,05 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ O); 2,05 s (3H, acetat); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
34	17 β -Hydroxy-7 α -(6-hydroxyhexyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (33 c 1c)	Schaum	62	5,74 s (1H, H-4); 3,64 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ O); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
35	6-[17 β -Hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 α -yl]hexyl-(4-methylbenzensulfonat) 4-Methylbenzolsulfonylchlorid (34 1g)	Schaum	87	7,79 d ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,35 d ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 5,71 s (1H, H-4); 4,01 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ OTs); 2,46 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
36	17 β -Hydroxy-7 α -(6-iodhexyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Natriumiodid (35 2)	Schaum	92	5,73 s (1H, H-4); 3,19 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ I); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
37	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[6-(phenylsulfanyl)hexyl]androst-4-en-3-on	Öl	14	7,31 dbr ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,27 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 2H, aryl); 7,16 ddbr ($J=8$ Hz + 8

	Natriumphenylthiolat (36 4)			Hz, 1H, aryl); 5,72 s (1H, H-4); 2,91 t ($J=7$ Hz, 2H, CH_2S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
38	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[6-(phenylsulfonyl)hexyl]androst-4-en-3-on Natriumbenzolsulfinat (36 4)	Öl	78	7,91 dbr ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,67 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,58 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 2H, aryl); 5,69 s (1H, H-4); 3,08 m (2H, CH_2SO_2); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
39	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[6-[(pyridin-2-yl)sulfanyl]hexyl]androst-4-en-3-on Pyridin-2-thiol (36 6)	Öl	58	8,42 dbr ($J=5$ Hz, 1H, pyridinyl); 7,47 ddd ($J=8$ Hz + 8 Hz + 2 Hz, 1H, pyridinyl); 7,18 dbr ($J=8$ Hz, 1H, pyridinyl); 6,97 ddbr ($J=8$ Hz + 5 Hz, 1H, pyridinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,05 t ($J=7$ Hz, 2H, CH_2S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
40	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[6-[(pyrimidin-2-yl)sulfanyl]hexyl]androst-4-en-3-on Pyrimidin-2-thiol (36 6)	Öl	82	8,50 d ($J=5$ Hz, 2H, pyrimidinyl); 6,94 t ($J=5$ Hz, 1H, pyrimidinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,12 t ($J=7$ Hz, 2H, CH_2S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00

				s (3H, H-18)
41	7 α -[6-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)sulfanyl]hexyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 4,6-Dimethylpyrimidin-2-thiol (36 6)	Öl	56	6,67 s (1H, pyrimidinyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,25 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 2,40 s (6H, Me); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
42	17 β -Hydroxy-7 α -[6-[(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)sulfanyl]hexyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 1-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-thiol (36 6)	Öl	20	7,05 d ($J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 6,92 d ($J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 5,71 s (1H, H-4); 3,62 s (3H, Me); 3,04 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
43	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[6-[(thiazol-2-yl)sulfanyl]hexyl]androst-4-en-3-on Thiazol-2-thiol (36 6)	Öl	68	7,65 d ($J=4$ Hz, 1H, thiazolyl); 7,21 d ($J=4$ Hz, 1H, thiazolyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,20 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)

Beispiel 44

7 α -[9-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]nonyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl]-acetat

In 56 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert man 2,82 g Magnesiumspäne (116 mmol) und startet die Bildung der Grignard-Verbindung mit wenig [(9-Bromnonyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dimethylsilan, etwas Dibrommethan und einigen Körnchen Jod. Nach Anspringen gibt

man tropfenweise die Lösung von insgesamt 39,0 g [(9-Bromnonyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dimethylsilan (116 mmol) in 36 ml trockenen Tetrahydrofuran in der Weise zu, daß die Innentemperatur nicht über 35°C ansteigt. Danach wird die Lösung 15 Minuten auf 80°C erwärmt und dann bei -60°C mit einer Lösung versetzt, die aus 11,0 g Kupfer(I)iodid (58 mmol) in 54 ml trockenem Tetrahydrofuran durch Zugabe von 20,1 g Lithiumbromid (132 mmol) unter Eiskühlung bereitet und mit 21 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon verdünnt wurde. Die Innentemperatur soll bei der Zugabe nicht über -50°C ansteigen. Nach 15 Minuten Rühren bei -20°C wird auf -70°C abgekühlt und die Lösung von 17 α -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl-acetat (40 mmol), dessen Herstellung in V. Schwarz, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 26, 1958-1966 (1961) beschrieben ist, und 13 ml Chlortrimethylsilan in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran und 16 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon so schnell zugegeben, daß die Innentemperatur nicht über -65°C ansteigt. Die Mischung wird eine Stunde gerührt, wobei die Temperatur auf -50°C kommt und schließlich mit 16 ml Eisessig versetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur belassen. Dann wird der Ansatz mit Ethylacetat verdünnt, mit halbgesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung, mit 2 molarer wäßriger Ammoniaklösung und zweimal mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 13,9 g (57% d. Th.) der Titelverbindung. Danach wurden 4 g 7 β -[9-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]nonyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat (15% d. Th.) isoliert. Beide Verbindungen sind ölig und wurden durch MS charakterisiert: ber. 600, gef. 600.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
45	7 α -[7-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]heptyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat [(7-Bromheptyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dimethylsilan (17 α -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl-acetat 44)	Öl	51	572	572
46	7 α -[10-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]decyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat [(10-Bromdecyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dimethylsilan (17 α -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl-acetat 44)	Öl	56	615	615
47	7 α -[11-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]undecyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat [(11-Bromundecyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dimethylsilan (17 α -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl-acetat 44)	Öl	60	629	629
48	7 α -[7-(4-Chlorbutoxy)heptyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat	Öl	51	548	548

	1-Brom-7-(4-chlorbutoxy)heptan (17 α -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl- acetat 44)			550	550
--	---	--	--	-----	-----

Beispiel 497 α -(9-Hydroxynonyl)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat

Man löst 13,9 g der unter 44) hergestellten Verbindung (23 mmol) in 150 ml Methanol/Tetrahydrofuran (2:1), gibt 25 ml 8%ige wässrige Schwefelsäure zu und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung ausgewaschen und die organische Phase nach Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 10,8 g (96% d. Th.) der Titelverbindung.

Beispiel 507 α -(9-Chlornonyl)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat

10,8 g der unter 49) hergestellten Verbindung werden in 100 ml Tetrachlormethan und 35 ml Acetonitril gelöst und mit 10,5 g Triphenylphosphin (40 mmol) bei Raumtemperatur 1 Stunde zur Reaktion gebracht. Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung ausgeschüttelt und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan/^tButylmethylether chromatographiert, Ausbeute 10,2 g. (91% d. Th.) der Titelverbindung.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
51	7 α -(9-Chlornonyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl-	Öl	54	462	462

	androst-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (50 1c)			464	464
52	17 β -Hydroxy-7 α -(9-iodnonyl)-17 α -methylan- drost-4-en-3-on Natriumiodid (51 2)	Öl	80	554	554
53	17 β -Hydroxy-7 α -(9-hydroxynonyl)-17 α -me- thylandrost-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (49 1c)	Schaum	74	444	444
54	7 α -(7-Hydroxyheptyl)-17 α -methyl-3-oxoan- drost-4-en-17 β -yl-acetat Schwefelsäure (45 49)	Öl	98	458	458
55	17 β -Hydroxy-7 α -(7-hydroxyheptyl)-17 α -me- thylandrost-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (54 1c)	Schaum	53	416	416
56	7 α -(7-Chlorheptyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl- androst-4-en-3-on Tetrachlormethan/Triphenylphosphin (55 50)	Öl	80	434 436	434 436

57	17 β -Hydroxy-7 α -(7-iodheptyl)-17 α -methylan- drost-4-en-3-on Natriumiodid (56 2)	Fp 116°C	87	526	526
58	7 α -(7-Bromheptyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl- androst-4-en-3-on Tetrabrommethan/Triphenylphosphin (55 50)	Öl	55	479 481	479 481
59	7 α -(10-Hydroxydecyl)-17 α -methyl-3-oxoan- drost-4-en-17 β -yl-acetat Schwefelsäure (46 49)	Öl	95	500	500
60	17 β -Hydroxy-7 α -(10-hydroxydecyl)-17 α -me- thylandrost-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (59 1c)	Öl	96	458	458
61	7 α -(10-Chlordecyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl- androst-4-en-3-on Tetrachlormethan/Triphenylphosphin (60 50)	Öl	24	476 478	476 478
62	7 α -(11-Hydroxyundecyl)-17 α -methyl-3-oxoan- drost-4-en-17 β -yl-acetat Schwefelsäure	Öl	95	514	514

	(47 49)				
63	17 β -Hydroxy-7 α -(11-hydroxyundecyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (62 1c)	Öl	49	472	472
64	7 α -(11-Bromundecyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Tetrabrommethan/Triphenylphosphin (63 50)	Öl	86	535 537	535 537
65	7 α -[7-(4-Chlorbutoxy)heptyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (48 1c)	Öl	78	506 508	506 508
66	17 β -Hydroxy-7 α -[7-(4-iodbutoxy)heptyl]-17 α -methylandrost-4-en-3-on Natriumiodid (65 2)	Öl	92	598	598
67	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-(phenylsulfonyl)heptyl]androst-4-en-3-on Natriumphenylthiolat (57 4)	Öl	74	508	508
68	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -decannitril	Öl	44	453	453

	Kaliumcyanid (52 3)				
--	--------------------------	--	--	--	--

Beispiel 6917 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl]androst-4-en-3-on

Zu einer Lösung von 69 mg Thioessigsäure-*S*-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)ester, dessen Herstellung in Li et al., *Tetrahedron Lett.* **35**, 9141-9144 (1994) beschrieben ist, (0,3 mmol) in 0,7 ml Methanol gibt man 0,07 ml einer 30%igen Lösung von Natriummethanolat in Methanol (0,33 mmol) und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Dann wird eine Lösung von 128 mg der unter 52) hergestellten Verbindung (0,23 mmol) in 2,3 ml *N,N*-Dimethylformamid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 95 mg (66% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 620, gef. 620.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
70	7 α -[9-(Acetylsulfanyl)nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Kaliumthioacetat (52 3)	Öl	99	502	502
71	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-(pentylsulfanyl)nonyl]androst-4-en-3-on 1-Iodpentan	Öl	32	530	530

	(70 69)				
72	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-(phenylsulfanyl)nonyl]androst-4-en-3-on Natriumphenylthiolat (52 4)	Öl	62	536	536
73	5-[[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]sulfanyl]pentansäure-methylester 5-Iodpentansäure-methylester (70 69)	Öl	39	574	574
74	7 α -[9-[(5-Chlorpentyl)sulfanyl]nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on 1-Chlor-5-iodpentan (70 69)	Öl	42	564 566	564 566
75	5-[[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]sulfanyl]pentannitril 5-Brompentannitril (70 69)	Öl	36	541	541
76a	7 α -[9-[[5-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]pentyl]sulfanyl]nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on [(5-Brompentyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dimethylsilan (70 69)	Öl	98	661	661

76b	17 β -Hydroxy-7 α -[9-[(5-hydroxypentyl)sulfanyl]nonyl]-17 α -methylandrost-4-en-3-on Schwefelsäure (76a 49)	Öl	32	546	546
77	7 α -[9-[(5-Bromopentyl)sulfanyl]nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Tetrabrommethan/Triphenylphosphin (76b 50)	Öl	28	609 611	609 611
78	7 α -(9-Azidononyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on Natriumazid (52 3)	Öl	66	469	469
79	7 α -[9-(Butylmethylamino)nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Butylmethylazan/Bis(1-methylethyl)ethylazan (52 3)	Öl	35	513	513
80	7 α -[7-(Acetylsulfanyl)heptyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Kaliumthioacetat (57 3)	Öl	80	474	474
81	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]heptyl]androst-4-en-3-on	Öl	84	592	592

	Thioessigsäure-S-(4,4,5,5,5-pentafluorpen-tyl)ester (57 69)				
82	7 α -[7-(Butylmethylamino)heptyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandro-4-en-3-on Butylmethylazan/Bis(1-methylethyl)ethylazan (57 3)	Öl	32	485	485
83	N-[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandro-4-en-7 α -yl)heptyl]pentanamid Pentanamid (57 6)	Öl	18	499	499
84	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandro-4-en-7 α -octannitril Kaliumcyanid (57 3)	Öl	56	425	425
85	7 α -(7-Azidoheptyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl-andro-4-en-3-on Natriumazid (57 3)	Öl	77	441	441
86	N-[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandro-4-en-7 α -yl)heptyl]methansulfonamid Methansulfonamid (57 6)	Öl	63	493	493
87	5-[[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandro-	Öl	80	497	497

	4-en-7 α -yl)heptyl]oxy]pentannitril Kaliumcyanid (66 3)				
88	17 β -Hydroxy-7 α -[7-(4-methoxybutoxy)heptyl]-17 α -methylandrost-4-en-3-on Natriummethanolat/Methanol (66 4)	Öl	48	502	502
89	7 α -[7-[(But-3-enyl)oxy]heptyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Natriummethanolat/Methanol (66 4)	Öl	14	470	470
90	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]undecyl]androst-4-en-3-on Thioessigsäure-S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)ester (64 69)	Öl	62	648	648
91	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[11-(phenylsulfanyl)undecyl]androst-4-en-3-on Natriumphenylthiolat (64 4)	Öl	75	564	564
92	17 β -Hydroxy-7 α -(11-methoxyundecyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on	Öl	57	486	486

	Natriummethanolat/Methanol (64 4)				
--	--	--	--	--	--

Beispiel 9317 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]nonyl]androst-4-en-3-on

In 5 ml Dichlormethan löst man 83 mg der unter 69) hergestellten Verbindung, kühlt im Eisbad ab und gibt 32 mg 70%ige 3-Chlorperbenzoesäure zu. Nach 15 Minuten Rühren versetzt man mit gesättigter wäßriger Natriumthiosulfatlösung, rührt weiter 15 Minuten und verdünnt dann mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel über eine Dünnschichtplatte mit Aceton/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 52 mg (62% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 636, gef. 636.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
94	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]heptyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoesäure (81 93)	Öl	65	608	608
95	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]heptyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoesäure (81 93)	Öl	7	624	624

96	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]undecyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoesäure (90 93)	Öl	66	664	664
97	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]undecyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoesäure (90 93)	Öl	12	680	680
98	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-(phenylsulfinyl)heptyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoesäure (67 93)	Öl	57	524	524
99	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-(phenylsulfonyl)heptyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoesäure (67 93)	Öl	26	540	540
100	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -(9-sulfanylnonyl)androst-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (70 1c)	Öl	43	460	460

Beispiel 10117 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -heptansäure

416 mg der unter 55) hergestellten Verbindung (1 mmol) werden in 10 ml wasserfreiem Aceton gelöst und mit 5 ml einer 1 molaren Lösung von Jones-Reagenz (Chromatlösung) unter Eiskühlung versetzt. Nach 15 Minuten versetzt man mit gesättigter wäßriger Natriumsulfitlösung, schüttelt die saure Lösung mit Ethylacetat aus, extrahiert die organische Phase mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung, trocknet sie mit Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Aceton/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 78 mg (18% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 430, gef. 430.

Beispiel 102N-Butyl-17 β -hydroxy-N,17 α -dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -heptanamid

78 mg der unter 101) hergestellten Verbindung löst man in 6 ml Dichlormethan, kühlt auf –10°C ab und versetzt nacheinander mit 30 μ l 4-Methylmorpholin, 30 μ l Chlorameisensäure-(2-methylpropyl)ester und nach 10 Minuten mit 40 μ l Butylmethylazan. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur verdünnt man mit Dichlormethan, extrahiert nacheinander mit 1 molarer wäßriger Schwefelsäure, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Aceton/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 40 mg (45% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 499, gef. 499.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
103	17 β -(Acetyloxy)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -nonansäure Jones-Reagenz	Öl	13	500	500

	(49 101)				
104	<p>17β-(Acetyloxy)-<i>N</i>-butyl-<i>N</i>,17α-dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7α-nonanamid</p> <p>4-Methylmorpholin/Chlorameisensäure-(2-methylpropyl)ester/Butylmethylazan</p> <p>(103 102)</p>	Öl	90	569	569
105	<p><i>N</i>-Butyl-17β-hydroxy-<i>N</i>,17α-dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7α-nonanamid</p> <p>Kaliumcarbonat/Methanol</p> <p>(104 1c)</p>	Öl	22	527	527
106	<p>17β-(Acetyloxy)-17α-methyl-3-oxoandrost-4-en-7α-undecansäure</p> <p>Jones-Reagenz</p> <p>(62 101)</p>	Öl	15	528	528
107	<p>17β-(Acetyloxy)-<i>N</i>-butyl-<i>N</i>,17α-dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7α-undecanamid</p> <p>4-Methylmorpholin/Chlorameisensäure-(2-methylpropyl)ester/Butylmethylazan</p> <p>(106 102)</p>	Öl	86	597	597
108	<p><i>N</i>-Butyl-17β-hydroxy-<i>N</i>,17α-dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7α-undecanamid</p> <p>Kaliumcarbonat/Methanol</p> <p>(107 1c)</p>	Öl	35	555	555

Beispiel 1092-[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]propandisäure-diethylester109a) 7 α -(9-Chlornonyl)-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-17 α -methylandrost-4-en-17 β -ol

In 20 ml Dichlormethan löst man 1,48 g der unter 51) hergestellten Verbindung und gibt 20 ml 1,2-Ethandiol, 12 ml Trimethoxymethan und 0,6 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat zu. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Triethylazan versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und gesättigter wäßriger Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und an Kieselgel mit Hexan/⁴Butylmethylether chromatographiert. Die Ausbeute beträgt 1,12 g (69% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 506/508, gef. 506/508.

109b) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-7 α -(9-iodnonyl)-17 α -methylandrost-4-en-17 β -ol

1,09 g der unter 109a) hergestellten Verbindung werden analog zu dem in Beispiel 2) beschriebenen Verfahren mit 1,5 g Natriumiodid zu 1,37 g der Titelverbindung als farblosem Öl umgesetzt. MS: ber. 598, gef. 598

109c) 2-[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]propandisäure-diethylester

Man deprotoniert 80 mg Propandisäure-diethylester in 0,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 12 mg 80%igem Natriumhydrid, gibt 60 mg der unter 109b) hergestellten Verbindung (0,1 mmol) in 1 ml wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid zu und erwärmt 5 Stunden auf 80°C. Nach Abkühlen wird wie üblich mit Ethylacetat aufgearbeitet. Der Rückstand wird in 0,5 ml Aceton gelöst und mit 0,1 ml 4 molarer wäßriger Salzsäure 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird wieder mit Ethylacetat aufgearbeitet und chromatographiert. Die Ausbeute beträgt 29 mg (49% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 586, gef. 586.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.

110	2-[2-Acetyl-9-(17 β -hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]undecansäure-ethylester 3-Oxobutansäure-ethylester (109b 109c)	Öl	51	556	556
111	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-(pentyl-oxy)nonyl]androst-4-en-3-on 1-Pentanol (109b 109c)	Öl	23	514	514
112	<i>N</i> -[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]pentanamid Pentanamid (109b 109c)	Öl	21	527	527
113	<i>N</i> -[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]methansulfonamid Methansulfonnamid (109b 109c)	Öl	57	521	521

Beispiel 1147 α -(9-Chlornonyl)-6 β -hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat

Man löst 3,3 g der unter 50) hergestellten Verbindung in 22 ml 2,2-Dimethoxypropan, gibt 0,4 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat zu und erhitzt 22 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Triethylazan und dampft zum Trocknen ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan/⁴Butylmethylether chromatographiert. Man erhält 2,91 g 7 α -(9-Chlornonyl)-3-methoxy-17 α -methylandrosta-3,5-dien-17 β -yl-acetat (84% d. Th.), das sofort weiter umgesetzt wird.

Diese Substanz wird in 60 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 95:5 suspendiert, mit 1,7 g 3-Chlorperbenzoesäure (6,8 mmol) versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 5 ml 2 molarer wäßriger Schwefelsäure zu, rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur und verdünnt mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigten wäßrigen Lösungen von Natriumdithionat, Natriumhydrogencarbonat und Kochsalz ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erhält man 1,0 g (30% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 520/522, gef. 520/522.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
115	6 β -Hydroxy-7 α -(9-hydroxynonyl)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat 3-Chlorperbenzoesäure (49 114)	Öl	8	502	502
116	6 β ,17 β -Dihydroxy-7 α -(7-hydroxyheptyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoesäure (55 114)	Öl	9	432	432
117	6 β ,17 β -Dihydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -octannitril 3-Chlorperbenzoesäure (84 114)	Öl	8	441	441
118	7 α -[7-(4-Chlorbutoxy)heptyl]-6 β ,17 β -dihydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on	Öl	14	522 524	522 524

	3-Chlorperbenzoesäure (65 114)				
--	-------------------------------------	--	--	--	--

Beispiel 119: Antiproliferationstest mit der humanen Prostatakarzinomzelllinie LNCaP

Die humane Prostatakarzinomzelllinie LNCaP [American Type Culture Collection (ATCC) – Accession No.: CRL 1740; Horoszewicz et al., *Cancer Research*, 43, p1809-18, 1983] wurde aus der Lymphknotenmetastase eines Prostatakarzinompatienten isoliert. Sie exprimiert den Androgenrezeptor und ist im Wachstum durch Androgene stimulierbar. Die Androgenvermittelte Wachstumsstimulation kann durch gleichzeitige Gabe von Antiandrogenern blockiert werden. Über Dosis-Wirkungsbeziehungen kann die antiandrogene Wirkstärke (IC₅₀) von Testverbindungen ermittelt werden. Kommt es bei alleiniger Gabe einer Testverbindung zu einer Wachstumsstimulation, ist dies durch eine androgene Wirkung zu erklären, die die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht aufweisen sollen.

Durchführung:

Die Zellen werden in RPMI 1640 Medium mit Penicillin (10000 units/l), Streptomycin (100 mg/l), Glutamin (200 mMol), 10 % Fötalem Kälberserum und 0,1 nM des synthetischen Androgens R1881 (Metribolon, Roussel) kultiviert.

Tag 1: Aussäen der Zellen in einer Dichte von 5000-6000/100µl/well in 96-Well-Platten.

Hinzufügen der Testverbindung (100µl/well doppelt konzentriert) in Kulturmedium mit 0,2 nM R1881 (ergibt 0,1 nM Endkonzentration). Inkubation der Zellen für 72 oder 96 Stunden bei 37°C, 5% CO₂, 90% relative Luftfeuchtigkeit. In dem Kulturmedium ist das Fötale Kälberserum durch 5 % Aktivkohle-behandeltes (steroidfreies) Serum ersetzt.

Tag 3 oder 4: Mediumwechsel: Jeweils 50 % des Mediums werden durch frisches Medium inklusive Testverbindungen ersetzt. Inkubation der Zellen für 96 oder 72 Stunden bei 37°C, 5% CO₂, 90% relative Luftfeuchtigkeit.

Tag 7: Hinzufügen von 25µl MTT-Lösung pro Well {MTT = (3[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenaltetrazoliumbromid, Thiazolylblau}. Inkubation 3h bei 37°C, 5% CO₂, 90% relative

Luftfeuchtigkeit. Nach Entfernung des Überstandes Zugabe von 100µl DMSO pro Well. Messung der optischen Dichte bei 570 nm.

Es wurden die in der klinischen Praxis befindlichen Antiandrogene OH-Flutamid und Casodex getestet sowie die Verbindung EM-101 (N-butyl, N-methyl-11-(17'β-hydroxy-4'-androst-3'-on-7'α-yl)undecanamid aus WO 91/00732.

Ergebnisse:

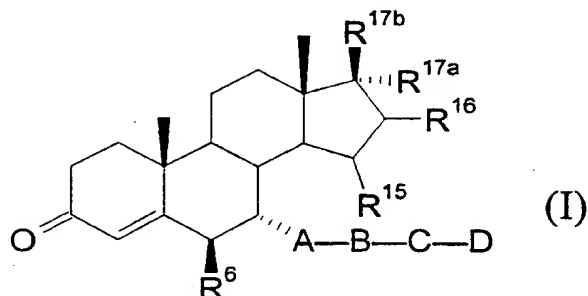
	Antiandrogenität	Androgenität
	IC ₅₀ in Gegenwart von 0,1 nM R1881	Bei 1µM*
OH-Flutamid	> 10000 nM	144 %
Casodex	440 nM	7 %
EM-101	440 nM	0 %
Beispiel 53	40 nM	0 %
Beispiel 80	200 nM	0 %
Beispiel 87	82 nM	0 %

* Die Wachstumsstimulation durch 0,1 nM R1881 wurde = 100 % gesetzt.

Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen bei einer verbesserten antiandrogenen Wirksamkeit (niedrigere IC₅₀-Werte) keine androgene Wirkung entfalten.

Patentansprüche

1. Testosteronderivate der allgemeinen Formel I



in der

R^6 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C_1 - C_{10} -Alkoxygruppe, eine C_1 - C_{10} -Alkanoyloxygruppe oder ein Halogenatom darstellt,

R^{15} und R^{16} je ein Wasserstoffatom sind oder gemeinsam eine Bindung bilden,

R^{17a} eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe, eine C_2 - C_4 -Alkynylgruppe, oder einen Rest der Formel $C_nF_mH_o$ darstellt, wobei $n=1,2,3$ oder 4 , $m>1$ und $m+o=2n+1$ ist,

R^{17b} eine Hydroxygruppe, eine C_1 - C_{10} -Alkoxygruppe oder eine C_1 - C_{10} -Alkanoyloxygruppe ist,

A eine unverzweigte C_6 - C_{13} -Alkylengruppe ist,

B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung $-S(O)_p-$, wobei $p=0,1$ oder 2 ist, eine Iminocarbonylgruppe $-C(O)N(Y)-$, eine Iminogruppe $-N(Y)-$, eine Carbonyliminogruppe $-N(Y)C(O)-$, eine Sulfonyliminogruppe $-N(Y)S(O)_2-$, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_8 -Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe $-OS(O)_2-$, eine Dimethylsilyloxygruppe $-O-Si(CH_3)_2-$ oder eine Carbonylsulfanylgruppe $-SC(O)-$

darstellt oder eine Bindung zwischen A und C darstellt oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D bildet,

- C eine Bindung zwischen B und D darstellt, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D bildet oder eine unverzweigte C_1-C_6 -Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe ist

und

- D ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_4 -Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine C_1-C_4 -Alkoxygruppe, eine C_1-C_4 -Alkoxycarbonylgruppe, eine Bis(C_1-C_4 -alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Acetyl(C_1-C_4 -Alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel $C_nF_mH_o$ darstellt, wobei $n=1,2,3$ oder 4 , $m>1$ und $m+o=2n+1$ ist.

2. Testosteronderivate gemäß Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, daß

R^{17a} die Methylgruppe, die Ethylgruppe, die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe darstellt.

3. Testosteronderivate gemäß Anspruch 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet, daß

R^{17b} die Hydroxygruppe, eine C_1-C_5 -Alkoxygruppe oder eine C_1-C_3 -Alkanoyloxygruppe ist.

4. Testosteronderivate gemäß Anspruch 3,

dadurch gekennzeichnet, daß

R^{17b} die Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy- oder Acetyloxygruppe ist.

5. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß
 R^6 ein Wasserstoffatom, die Hydroxgruppe oder ein Halogenatom darstellt.
6. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, daß
 R^{15} und R^{16} je ein Wasserstoffatom darstellen.
7. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, daß
der Rest ABCD 9-Hydroxynonyl, 7-(Acetylsulfanyl)heptyl oder 7-(4-Cyanbutoxy)heptyl
bedeutet.
8. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Fünfring- oder Sechsring-Heteroaromaten des Restes C Pyrrol, Thiophen, Imidazol,
Thiazol, Oxazol, Triazol, Thiadiazol, Indol, Benzoxazol, Benzothiazol, Pyridin oder
Pyrimidin sind.
9. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, daß
sie die folgenden Verbindungen darstellen:

7 α -(9-Chlornonyl)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat

7 α -(9-Chlornonyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-7 α -(9-iodnonyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-7 α -(9-hydroxynonyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on

7 α -(10-Chlorodecyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-7 α -(11-hydroxyundecyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on

7 α -(11-Bromundecyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-(phenylsulfanyl)heptyl]androst-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl]androst-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-(phenylsulfanyl)nonyl]androst-4-en-3-on

7 α -[9-[(5-Chloropentyl)sulfanyl]nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-7 α -[9-[(5-hydroxypentyl)sulfanyl]nonyl]-17 α -methylandrost-4-en-3-on

7 α -(9-Azidononyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

7 α -[7-(Acetylsulfanyl)heptyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]heptyl]androst-4-en-3-on

N-[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)heptyl]pentanamid

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -octannitril

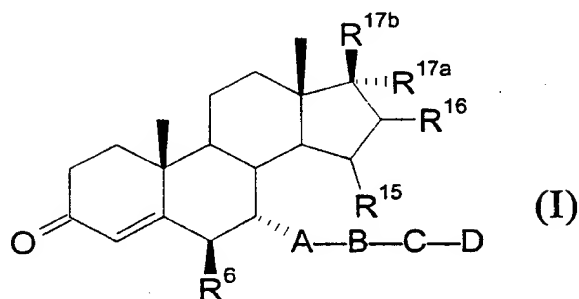
5-[[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)heptyl]oxy]pentannitril

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]androst-4-en-3-on

N-[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]methansulfonamid

7 α -(9-Chlorononyl)-6 β -hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat

10. Verwendung von Testosteronderivaten der allgemeinen Formel I



in der

R^6 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C_1 - C_{10} -Alkoxygruppe, eine C_1 - C_{10} -Alkanoyloxygruppe oder ein Halogenatom darstellt,

R^{15} und R^{16} je ein Wasserstoffatom sind oder gemeinsam eine Bindung bilden,

R^{17a} eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe, eine C_2 - C_4 -Alkynylgruppe, oder einen Rest der Formel $C_nF_mH_o$ darstellt, wobei $n=1,2,3$ oder 4 , $m>1$ und $m+o=2n+1$ ist,

R^{17b} eine Hydroxygruppe, eine C_1 - C_{10} -Alkoxygruppe oder eine C_1 - C_{10} -Alkanoyloxygruppe ist,

A eine unverzweigte C_6 - C_{13} -Alkylengruppe ist,

B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung $-S(O)_p-$, wobei $p=0,1$ oder 2 ist, eine Iminocarbonylgruppe $-C(O)N(Y)-$, eine Iminogruppe $-N(Y)-$, eine Carbonyliminogruppe $-N(Y)C(O)-$, eine Sulfonyliminogruppe $-N(Y)S(O)_2-$, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_8 -Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe $-OS(O)_2-$, eine Dimethylsilyloxygruppe $-O-Si(CH_3)_2-$ oder eine Carbonylsulfanylgruppe $-SC(O)-$ darstellt oder eine Bindung zwischen A und C darstellt oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D bildet,

C eine Bindung zwischen B und D darstellt, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D bildet oder eine unverzweigte C_1 - C_6 -Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine

substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe ist

und

- D ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_4 -Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine C_1-C_4 -Alkoxygruppe, eine C_1-C_4 -Alkoxycarbonylgruppe, eine Bis(C_1-C_4 -alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Acetyl(C_1-C_4 -Alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel $C_nF_mH_o$ darstellt, wobei $n=1,2,3$ oder 4 , $m>1$ und $m+o=2n+1$ ist,

zur Langzeit-Antiandrogentherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Testosteronderivate zur Langzeittherapie des Prostatakarzinoms eingesetzt werden.
12. Verwendung gemäß Anspruch 10 oder 11,
dadurch gekennzeichnet, daß
die in den Ansprüchen 2 bis 9 näher beschriebenen Testosteronderivate eingesetzt werden.
13. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens ein Testosteronderivat der allgemeinen Formel I gemäß der Ansprüche 1 bis 9 und in der Galenik übliche, physiologisch verträgliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/10355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J1/00 A61K31/565 C07J31/00 C07J41/00 C07J43/00
C07J33/00 C07J51/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 91 00732 A (ENDORECHERCHE INC) 24 January 1991 (1991-01-24) page 27; example 1; table 1 page 28, paragraph 2 -page 29, paragraph 2	1-13
Y	SOLO ET AL: "7.alpha.-Alkyltestosterone derivatives: synthesis and activity as androgens and as aromatase inhibitors" STEROIDS,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 40, no. 6, December 1982 (1982-12), pages 603-614-614, XP002111323 ISSN: 0039-128X page 606, paragraph 2	1-13
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2000

Date of mailing of the international search report

25/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter ~~nal~~ Application No

PCT/EP 99/10355

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 11, 10 September 1984 (1984-09-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 86527, DE LARMINAT, MARIE ANNE ET AL: "Synthesis and evaluation of immobilized androgens for affinity chromatography in the purification of nuclear androgen receptor" XP002134935 abstract & PROSTATE (N. Y.) (1984), 5(2), 123-40 ,	1-13
Y	J. R. BROOKS ET AL: "Topical anti-androgenicity of a new 4-azasteroid in the hamster" STERIODS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION., vol. 56, no. 8, August 1991 (1991-08), pages 428-433, XP002134933 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X page 430; table 1	1-13
Y	US 3 341 557 A (J. C. BABCOCK ET AL) 12 September 1967 (1967-09-12) column 6, line 21 - line 32; examples 1,46,47	1-13
Y	C. LUDERSCHMIDT ET AL: "Relative Binding Affinity at Mertribolone Androgenic Binding Sites of Various Antiandrogenic Agents" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH., vol. 37, no. 10, October 1987 (1987-10), pages 1262-1265, XP002134934 EDITIO CANTOR. AULENDORF., DE ISSN: 0004-4172 page 1264; figure 1	1-13
Y	WO 93 13122 A (SCHERING AG) 8 July 1993 (1993-07-08) page 5, paragraph 2; examples 36,67	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/10355

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9100732 A	24-01-1991	AT 170753 T	15-09-1998
		AU 692411 B	04-06-1998
		AU 2559897 A	04-09-1997
		AU 5856090 A	06-02-1991
		AU 6748194 A	08-09-1994
		CA 2063378 A	08-01-1991
		DE 69032648 D	15-10-1998
		DE 69032648 T	08-04-1999
		EP 0485392 A	20-05-1992
		ES 2121570 T	01-12-1998
		GR 90100518 A, B	10-12-1991
		IL 94992 A	04-01-1998
		JP 2959839 B	06-10-1999
		JP 4506797 T	26-11-1992
		KR 181264 B	20-03-1999
		NZ 234415 A	26-05-1993
		ZA 9005311 A	26-02-1992
US 3341557 A	12-09-1967	NONE	
WO 9313122 A	08-07-1993	DE 4143142 A	24-06-1993
		DE 4217235 A	25-11-1993
		AU 3257993 A	28-07-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/10355

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J1/00 A61K31/565 C07J31/00 C07J41/00 C07J43/00
C07J33/00 C07J51/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 91 00732 A (ENDORECHERCHE INC) 24. Januar 1991 (1991-01-24) Seite 27; Beispiel 1; Tabelle 1 Seite 28, Absatz 2 -Seite 29, Absatz 2	1-13
Y	SOLO ET AL: "7.alpha.-Alkyltestosterone derivatives: synthesis and activity as androgens and as aromatase inhibitors" STEROIDS,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, Bd. 40, Nr. 6, Dezember 1982 (1982-12), Seiten 603-614-614, XP002111323 ISSN: 0039-128X Seite 606, Absatz 2	1-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. April 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/04/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 11, 10. September 1984 (1984-09-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 86527, DE LARMINAT, MARIE ANNE ET AL: "Synthesis and evaluation of immobilized androgens for affinity chromatography in the purification of nuclear androgen receptor" XP002134935 Zusammenfassung & PROSTATE (N. Y.) (1984), 5(2), 123-40 ,	1-13
Y	J. R. BROOKS ET AL: "Topical anti-androgenicity of a new 4-azasteroid in the hamster" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION., Bd. 56, Nr. 8, August 1991 (1991-08), Seiten 428-433, XP002134933 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X Seite 430; Tabelle 1	1-13
Y	US 3 341 557 A (J. C. BABCOCK ET AL) 12. September 1967 (1967-09-12) Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 32; Beispiele 1,46,47	1-13
Y	C. LUDERSCHMIDT ET AL: "Relative Binding Affinity at Mertribolone Androgenic Binding Sites of Various Antiandrogenic Agents" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH., Bd. 37, Nr. 10, Oktober 1987 (1987-10), Seiten 1262-1265, XP002134934 EDITIO CANTOR. AULENDORF., DE ISSN: 0004-4172 Seite 1264; Abbildung 1	1-13
Y	WO 93 13122 A (SCHERING AG) 8. Juli 1993 (1993-07-08) Seite 5, Absatz 2; Beispiele 36,67	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 99/10355

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9100732 A	24-01-1991	AT 170753 T	15-09-1998
		AU 692411 B	04-06-1998
		AU 2559897 A	04-09-1997
		AU 5856090 A	06-02-1991
		AU 6748194 A	08-09-1994
		CA 2063378 A	08-01-1991
		DE 69032648 D	15-10-1998
		DE 69032648 T	08-04-1999
		EP 0485392 A	20-05-1992
		ES 2121570 T	01-12-1998
		GR 90100518 A, B	10-12-1991
		IL 94992 A	04-01-1998
		JP 2959839 B	06-10-1999
		JP 4506797 T	26-11-1992
		KR 181264 B	20-03-1999
		NZ 234415 A	26-05-1993
		ZA 9005311 A	26-02-1992
US 3341557 A	12-09-1967	KEINE	
WO 9313122 A	08-07-1993	DE 4143142 A	24-06-1993
		DE 4217235 A	25-11-1993
		AU 3257993 A	28-07-1993

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

NOV 16 2001

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference 51615AWOM1XX	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/10355	International filing date (day/month/year) 23 December 1999 (23.12.99)	Priority date (day/month/year) 23 December 1998 (23.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07J 1/00, A61K 31/565, C07J 31/00, 41/00, 43/00, 33/00, 51/00		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08 June 2000 (08.06.00)	Date of completion of this report 16 January 2001 (16.01.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/10355

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

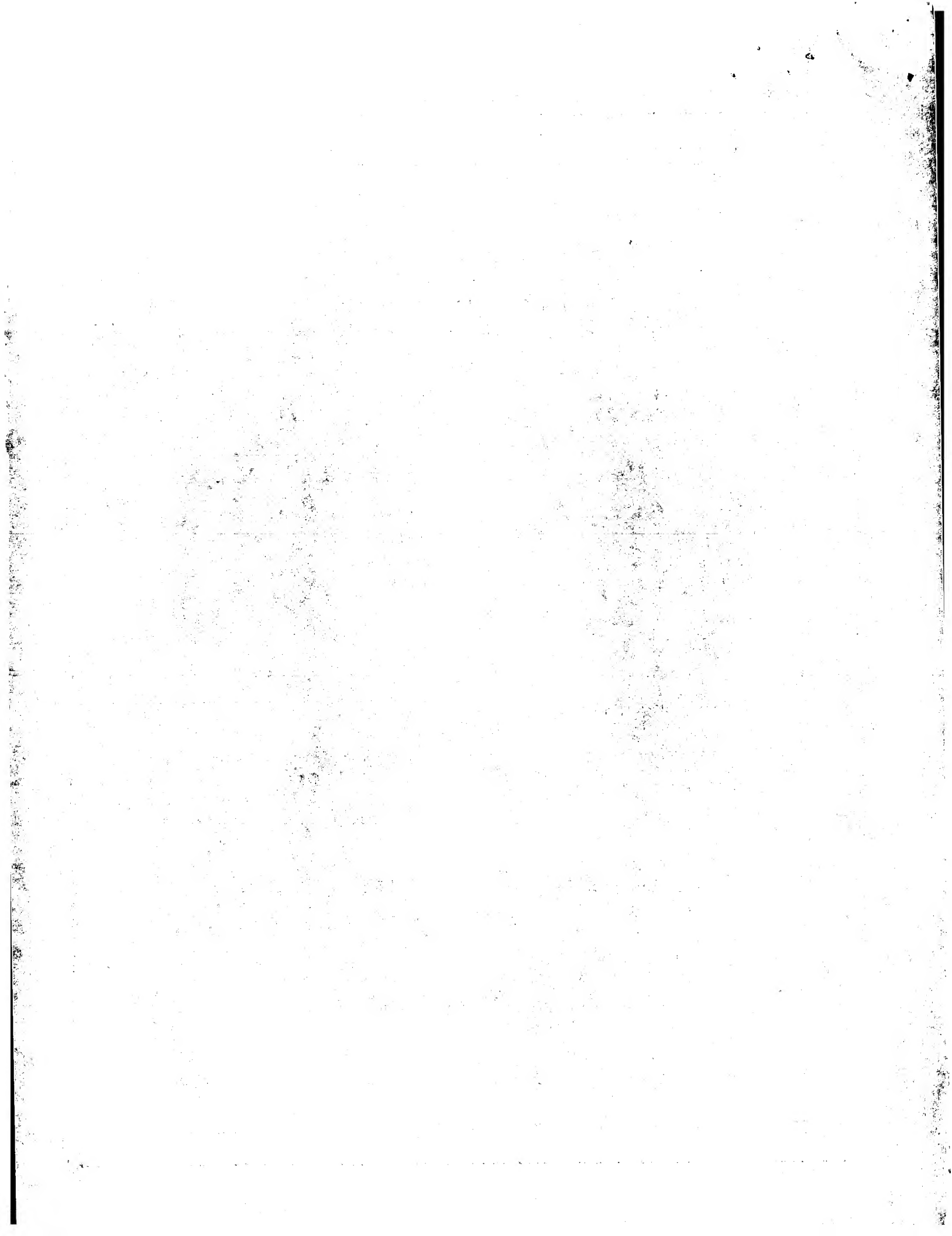
- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-47, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-13, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/10355

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 10-12

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 10-12
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/10355

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Claims 10-12 relate to subject matter which, in the view of the Examining Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). Therefore no expert opinion has been given concerning the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/10355**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9, 13	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The subject matter of the application concerns antiandrogenic testosterone derivatives that are characterised by the following structural features:

- A testosterone backbone chain;
- A longer chain radical at C-7 (in the α position) that is relatively broadly defined, and in its simplest form represents an unsubstituted C₆-C₁₃ alkyl radical, but also includes rather exotic radicals such as sulfimino- and/or (het)aryl-interrupted alkyl that is optionally further substituted terminally (see the definition of the partial structure -A-B-C-D); as well as
- A C₁₋₄ alkyl group, a C₂₋₄ alkynyl group or a radical of the formula C_nF_mH_o at C-17, also in the α position.

Antiandrogenic testosterone derivatives of this type, even if not explicitly disclosed, are already mentioned in the document **WO-91/00732 (D1)** cited by the applicant on page 2 of the description; reference is made particularly to the generic formula VI and the information concerning it from the middle of page 19 to the top of page 20, and also in Claim 7. Regarding this document, the applicant asserts that, whilst the explicitly-disclosed compounds have a

longer chain radical either in the 7 α position or the 17 α position, the simultaneous substitution of both positions is not disclosed.

However, scientific and patent literature contains many references to effective antiandrogens that are derived from testosterone and are substituted in the 7 α as well as the 17 α position. Reference is made to document **WO-A-93/13122 (D2)** cited in the search report, and the preferred compounds listed in Claim 2, such as, for example, the (E)-3-hydroxyimino-7 α , 17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol at the top of page 41 or also spironolactone, which has been known for a long time, and in which the lactone ring in its open form at C-17 represents a 17 α carboxyethyl radical.

In the light of this information, the presently claimed group of substances according to formula (I) must be considered obvious; the subject matter of Claims 1 to 13 does not meet the requirements of PCT Article 33(3).

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 10-12 in their present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/10355

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

When the application enters the regional/national phase,
the reference D2 should be briefly addressed in the
description (PCT Rule 5.1(a)(ii)).

